

Aus dem Institut für Pathologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Roland Moll
Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Retrospektive Studie: Beziehung zwischen vaskulären und
neoplastischen Erkrankungen im Obduktionsgut**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Vera Schwarzenhölzer aus Meppen
Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
05.11.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Professor Dr. Matthias Rothmund

Referent: Professor Dr. Barth

1. Koreferent: PD Dr. Heinmöller

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	8
1.1	Arteriosklerose.....	9
1.1.1	Ätiologie und Risikofaktoren der Arteriosklerose.....	
1.1.2	Epidemiologie.....	
1.1.3	Pathogenese der Arteriosklerose.....	
1.1.3.1	Hypothesen.....	
1.1.4	Die koronare Herzkrankheit als Indikator der Arteriosklerose....	
1.2	Karzinomerkrankungen.....	15
1.2.1	Risikofaktoren und Tumorentstehung.....	
1.2.2	Epidemiologie.....	
1.3	Gemeinsame und verschiedene Risikofaktoren von Arteriosklerose und Krebs.....	19
1.3.1	Gemeinsame Risikofaktoren.....	
1.3.1.1	Adipositas.....	
1.3.1.2	Diabetes mellitus Typ 2.....	
1.3.1.3	Rauchen.....	
1.4	Fragestellung der Arbeit.....	22
1.4.1	Hypothesen.....	
2.	Material und Methoden.....	24
2.1	Material.....	24
2.1.1	Definition des Studienkollektivs.....	
2.1.1.1	Einschlusskriterien.....	
2.1.1.2	Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten.....	
2.1.2	Verwendete Programme.....	
2.1.3	Verwendete Archive.....	
2.2	Methoden.....	25
2.2.1	Erstellen der Datenbank.....	
2.2.2	Beschaffung der Daten aus Sektionsbüchern.....	
2.2.2.1	Aufbau eines Sektionsberichtes.....	
2.2.3	Angewendete statistische Tests.....	

2.2.4 Dateneingabe.....	
2.2.5 Grading der Arterioskleroseschweregrade.....	
2.2.5.1 Grading der Arterioskleroseschweregrade durch zwei Personen.....	
2.2.5.2 Korrelation des Erst- und Zweitgradings.....	
2.2.5.3 Korrelation der Schweregrade an unterschiedlichen Lokalisationen.....	
2.2.5.4 Zusammenfassen der Arterioskleroseschweregrade.....	
2.2.6 Einteilung der Patienten in Gruppen.....	
2.2.6.1 Kontrollgruppe.....	
2.2.6.2 Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	
2.2.6.3 Gruppe der Karzinom-Patienten.....	
2.2.6.4 Gruppe der Patienten mit malignem Lymphom.....	
2.2.6.5 Einteilung in Altersgruppen.....	
2.2.7 Statistische Beratung.....	
2.2.7.1 Einteilung in Altersgruppen.....	
2.2.7.2 Qualität der Kontrollgruppe.....	
2.2.7.3 Ausschluss der Patienten im Alter von unter 20 Jahren.....	
2.2.7.4 Berechnung von Ergebnissen mit Gruppengrößen kleiner 5 Patienten.....	
2.2.7.5 Problematik der Mehrfachtestung.....	
3. Ergebnisse.....	36
3.1 Entsprechen die hier vorliegenden Daten im Bezug auf die Todesursache den Erwartungen?.....	36
3.2 Korrelation der zwei Gradings.....	37
3.2.1 Korrelation des Gradings der Schweregrade der Koronarsklerose.....	
3.2.2 Korrelation des Gradings der Schweregrade der Aortensklerose	
3.3 Altersabhängigkeit der Arteriosklerose.....	38
3.3.1 Koronarsklerose.....	
3.3.1.1 Berechnung des Odds Ratio und Konfidenzintervalls.....	
3.3.1.1.1 Weibliche Patienten.....	
3.3.1.1.2 Männliche Patienten.....	

3.3.1.2 Berechnung der p-Werte.....	
3.3.1.2.1 Weibliche Patienten.....	
3.3.1.2.2 Männliche Patienten.....	
3.3.2 Aortensklerose.....	
3.3.2.1 Berechnung des Odds Ratio und Konfidenzintervalls.....	
3.3.2.1.1 Weibliche Patienten.....	
3.3.2.1.2 Männliche Patienten.....	
3.3.2.2 Berechnung der p-Werte.....	
3.3.2.2.1 Weibliche Patienten.....	
3.3.2.2.2 Männliche Patienten.....	
3.4 Abhängigkeit der Ausprägung der Arteriosklerose vom Geschlecht.....	44
3.4.1 Koronarsklerose.....	
3.4.1.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall.....	
3.4.1.2 Berechnung der p-Werte.....	
3.4.2 Aortensklerose.....	
3.4.2.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall.....	
3.4.2.2 Berechnung der p-Werte.....	
3.5 Unterschiede der Ausprägung der Arteriosklerose der Gruppen der Herz-Kreislauf-Erkrankten und Karzinompatienten abhängig von Alter und Geschlecht.....	47
3.5.1 Koronarsklerose.....	
3.5.1.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall.....	
3.5.1.2 Berechnung der p-Werte.....	
3.5.1.2.1 Weibliche Patienten.....	
3.5.1.2.2 Männliche Patienten.....	
3.5.2 Aortensklerose.....	
3.5.2.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall.....	
3.5.2.2 Berechnung der p-Werte.....	
3.5.2.2.1 Weibliche Patienten.....	
3.5.2.2.2 Männliche Patienten.....	

3.6 Korrelation der Ausprägung der Koronarsklerose und der Aortensklerose der Aorta.....	51
3.6.1 Gruppe der Herz-Kreislauf-Patienten.....	
3.6.1.1 Weibliche Patienten.....	
3.6.1.2 Männliche Patienten.....	
3.6.2 Gruppe der Karzinompatienten.....	
3.6.2.1 Weibliche Patienten.....	
3.6.2.2 Männliche Patienten.....	
3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	52
3.7.1 Altersabhängigkeit der Arteriosklerose.....	
3.7.1.1 Koronararterien.....	
3.7.1.2 Aorta.....	
3.7.2 Abhängigkeit der Arteriosklerose vom Geschlecht.....	
3.7.2.1 Koronararterien.....	
3.7.2.2 Aorta.....	
3.7.3 Vergleich der Ausprägung der Arteriosklerose der Gruppen Herz-Kreislauf und Karzinom.....	
3.7.3.1 Koronararterien.....	
3.7.3.2 Aorta.....	
3.7.4 Korrelation der Ausprägung der Koronarsklerose und der Aortensklerose.....	
3.7.4.1 Gruppe der Herz-Kreislauf-Patienten.....	
3.7.4.2 Gruppe der Karzinompatienten.....	
4. Diskussion.....	56
4.1 Diskussion des Materials.....	56
4.1.1. Datenerhebung.....	
4.1.2 Patientenauswahl.....	
4.1.3 Kontrollgruppe.....	
4.2 Diskussion der Methoden.....	58
4.2.1 Statistische Tests.....	
4.2.1.1 Kappa-Test nach Cohen.....	
4.2.1.2 χ^2 -Test.....	
4.2.1.3 Bestimmung des Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervalls....	

4.3 Diskussion der Ergebnisse.....	60
4.3.1 Beispiel: Koronararterien der weiblichen Patienten.....	
4.3.2 Beispiel: Schwere Koronarsklerose.....	
4.3.3 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	
4.3.4 Warum dies Ergebnis?.....	
4.4 Beschreibung der Konsequenzen, die sich aus den Resultaten ergeben.....	64
5. Zusammenfassung.....	65
6. Literaturverzeichnis.....	68
7. Anhang.....	70
7.1 Sektionsbericht.....	70

1. Einleitung

Der Pathologe beschäftigt sich mit den Ursachen, der Entstehung und den Symptomen von Erkrankungen. Hierzu zählen nicht nur die intravitale Diagnostik anhand zytologischer, histologischer und molekularpathologischer Untersuchungen, sondern auch die Lehre und Forschung. Wesentlicher Bestandteil der Arbeit ist die Durchführung von Sektionen bei an natürlichem Tod verstorbenen Patienten. Sie dient neben der Bestimmung der Todesursache auch der Bestätigung zuvor gestellter Diagnosen sowie der umfangreichen Datenerfassung, mit deren Erkenntnissen epidemiologische Aussagen getroffen werden können und Prävention sowie ärztliche Therapie verbessert werden sollen. Anhand der gestellten Sektionsdiagnose soll ein vollständiges Bild der zu Lebzeiten durchgemachten Krankheiten skizziert werden (Böcker, 2004).

Todesursachen in Deutschland 2005

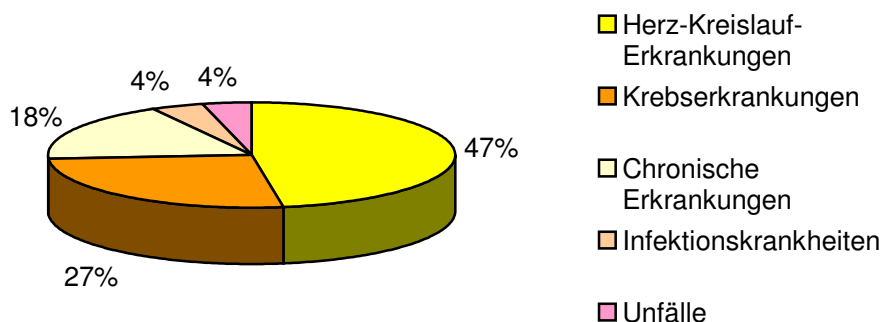


Abbildung 1: Todesursachen in Deutschland 2005

(nach: http://www.who.int/infobase/graphimages/2005Deaths_-448950270ESM_Large.png)

Die festgestellten Todesursachen können in drei übergeordnete Kategorien eingeteilt werden. Die größte Gruppe bilden die Herz-Kreislauf-Erkrankungen, an denen etwa 45% des obduzierten Patientenguts verstirbt. Etwa ein Viertel verstirbt an den Folgen einer zugrunde liegenden Tumorerkrankung und eine weitere große Gruppe an anderen Erkrankungen. Bis Heute haben sich zahlreiche Publikationen mit den Gruppen der Herz-

Kreislauf-Toten beziehungsweise Karzinom-Verstorbenen beschäftigt, wenige Arbeiten aber haben versucht, aufzuklären, ob und in welchem Zusammenhang Karzinomerkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen. Zunächst soll auf die individuellen Merkmale und Risikofaktoren der Erkrankungen eingegangen werden, dann werden gemeinsame Risikofaktoren dargestellt.

1.1. Arteriosklerose

Unter Arteriosklerose versteht man die „wichtigste und häufigste krankhafte Veränderung der Arterien [, welche] mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust [und der] Lichtungseinengung [einhergeht]“ (Hildebrandt 1998, S. 121). Nach Hornbostel et al. (1992) ist die Abgrenzung der krankheitserzeugenden Arteriosklerose von der natürlichen Alterung der Arterien schwierig. Der physiologische Alterungsprozess geht mit einem langsamen, anscheinend kontinuierlich fortschreitenden Elastizitätsverlust der Gefäßwand und einer symmetrischen Zunahme der Intimadicke einher. Die Intimaverdickung entsteht durch eine diffuse Akkumulation von glatten Muskelzellen und Bindegewebe, verbunden mit einer zunehmenden Ansammlung von Lipiden. Diese diffuse, altersbezogene Intimaverdickung muss von fokal diskret aufgeworfenen fibrösen Plaques, einem charakteristischen Merkmal der Arteriosklerose, unterschieden werden (Isselbacher et al., 1995). Der Systemcharakter der Arteriosklerose bedingt häufig den Befall mehrerer Lokalisationen. Dazu zählen die koronaren, zerebralen, viszeralen und peripheren Arterien (Hornbostel et al., 1992).

1.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren der Arteriosklerose

Die Ursachen der Arteriosklerose sind vielfältig und werden durch genetische Faktoren und Umweltfaktoren modifiziert. Trotz der Komplexität atherogenetischer Mechanismen lassen sich anhand epidemiologischer Untersuchungen einzelne Parameter identifizieren, deren verstärkte oder verminderte Ausprägung das Arterioskleroserisiko erhöhen (Miserez et al., 1995).

Diese Risikofaktoren sind in der Tabelle 1 zusammengestellt

Risikofaktoren für die Arteriosklerose (Isselbacher et al., 1995; Hildebrandt, 1998; Wilson, 2008)
<i>Männliches Geschlecht</i>
<i>Eigenanamnese einer zerebrovaskulären Erkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit</i>
<i>Familienanamnese einer vorzeitigen koronaren Herzkrankheit (<55 Jahren bei Eltern oder Geschwistern)</i>
<i>Zigarettenrauchen (mehr als 10 Zigaretten täglich)</i>
<i>Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie)</i>
<i>Niedriges HDL-Cholesterin (<0,9 mmol/l bzw. <35 mg/dl)</i>
<i>Hypertonie</i>
<i>Nicht Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (NIDDM)</i>
<i>Hyperinsulinismus</i>
<i>(Abdominale) Adipositas</i>
<i>Hohes Lipoprotein (a)</i>
<i>Hyperfibrinogenämie</i>
<i>Toxine</i>
<i>Antigen-Antikörper-Komplexe</i>
<i>Entzündungen</i>
<i>Hypoxie</i>
<i>Turbulenzen des Blutstroms</i>
<i>Psychischer Stress</i>
<i>Alter</i>
<i>Bewegungsmangel</i>

Arteriosklerotische Erkrankungen werden als komplex regulierte pathophysiologische Prozesse verstanden. Daher ist anzunehmen, dass es nicht ‚den Auslöser‘ der Arteriosklerose gibt, sondern eine Vielzahl von Faktoren an diesen Vorgängen beteiligt ist und die individuelle Disposition bestimmt. Betrachtet man die oben aufgeführten Risikofaktoren liegt nahe, dass außer den Umweltfaktoren auch genetische Faktoren betrachtet werden müssen. So weisen die am Lipoproteinstoffwechsel beteiligten Gene und eine Vielzahl weiterer teils identifizierter Genorte eine Assoziation zum Arterioskleroserisiko auf (Schunkert et al., 1995).

In der Tabelle 2 sind die Genorte, die mit dem Arterioskleroserisiko korrelieren beziehungsweise die eine Krankheit (mit)verursachen, die typischerweise zum frühzeitigen Auftreten einer symptomatischen Arteriosklerose führt, aufgeführt (Schunkert et al., 1995) (LDL=Low-Density Lipoprotein, HDL=High-Density Lipoprotein, Apo=Apolipoproteine)

Genetische Defekte/ Gen	Erkrankungen
Lipoproteinstoffwechsel	
<i>LDL-Rezeptor</i>	<i>familiäre Hypercholesterinämie</i>
<i>ApoA-I</i>	<i>familiär defektes ApoB</i>
<i>ApoE</i>	<i>Typ-III- Hyperlipoproteinämie</i>
<i>Apo(a)</i>	<i>erhöhtes Lipoprotein (a)</i>
<i>Lipoproteinlipase</i>	<i>Chylomikronämie</i>
<i>saure Cholesterinesterhydrolase</i>	<i>Cholesterinester speicherkrankheit</i>
Andere	
<i>Fibrinogen</i>	<i>Myokardinfarkt</i>
<i>Cystathion-β-Synthase</i>	<i>Homocysteinurie</i>
<i>Angiotensin-Konversionsenzym</i>	<i>Myokardinfarkt</i>

1.1.2 Epidemiologie

Zu den klinisch bedeutendsten Manifestationensorten der Arteriosklerose gehören die hirnversorgenden Arterien, die peripheren Arterien (pAVK) und die Herzkranzgefäße (KHK). Die Lebenszeitinzidenz einen apoplektischen Insult durch Verschluss oder partiellen Verschluss der hirnversorgenden Arterien zu erleiden beträgt in Deutschland etwa 15%. Diese Zahlen steigen nach dem 60. Lebensjahr sprunghaft an. Insgesamt sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Herold, 2005). Die pAVK manifestiert sich zu über 90% an den unteren Extremitäten, kann aber alle Arterien peripher des Aortenbogens betreffen (Sontheimer, 2006). Eine symptomatische pAVK liegt bei etwa 3% der Bevölkerung über 60 Jahre in Deutschland vor. Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit. Männer sind etwa 4mal häufiger betroffen als Frauen (Herold, 2005). Nach Angaben der WHO ist die koronare Herzkrankheit derzeit die häufigste Todesursache in den Industrieländern (Herold, 2005; WHO). Die Lebenszeitinzidenz beträgt in Deutschland für Männer 30%, für Frauen 15%. Die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung unterliegt starken regionale Schwankungen (Gross et al. 1996). Insgesamt ist die Erstmanifestation der KHK zu 40% Angina

pectoris, zu weiteren 40% ein Akutes Koronarsyndrom und zu 20% der plötzliche Herztod (Herold, 2005). Nach Daten der Framingham-Studie ist die Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit geschlechtsspezifisch. So präsentiert sie sich bei fast 50% der Männer zuerst als Myokardinfarkt, bei fast 48% der Frauen als Angina pectoris. Die Mortalität an der koronaren Herzkrankheit in Deutschland sinkt seit 1981 langsam, aber stetig (Fuster et al., 1996; Gross et al., 1996).

1.1.3 Pathogenese der Arteriosklerose

Die Entwicklung einer arteriosklerotischen Läsion beinhaltet typische aufeinanderfolgende Prozesse. Diese sind „Endothelzell dysfunktion (durch Faktoren wie Hypercholesterinämie, Homozystein, Hypertonie, Toxine, Viren) [und weitere], (...) Einwanderung von Makrophagen, Schaumzellbildung mit Sekretion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen [sowie] Proliferation glatter Muskelzellen [und] Adhäsion von Thrombozyten, Rarefizierung der Endothelzellen, Fibrosierung“ (Classen et al., 2004, S. 386)

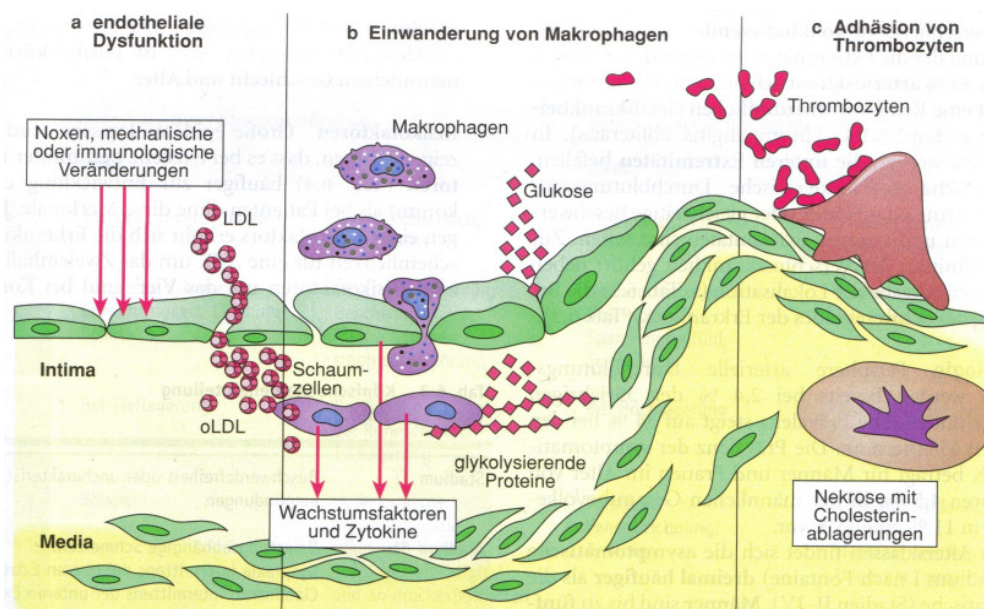


Abbildung 2: Abfolge der Pathogenese einer Arteriosklerose (Classen 2004, S.386, Abb.6.1)

Die Atherogenese ist durch die Komponenten einer inflammatorisch-fibroproliferativen Antwort auf eine Schädigung charakterisiert (Fuster et al., 1996). Die normale Arterienwand besteht aus 3 Schichten: der Intima,

der Media und der Adventitia (Leonhardt, 1990). Die einschichtige, durchgängige Schicht aus Endothelzellen ist metabolisch hochaktiv und produziert zahlreiche Substanzen, die unter anderem das Gefäßvolumen und die Thrombozyten beeinflussen (Isselbacher et al., 1995). Durch pathophysiologische Einflüsse und schädigende Faktoren kann es zu einer endothelialen Dysfunktion kommen, welche durch eine erhöhte Permeabilität für Plasmalipoproteine, verstärkte Adhäsion für Leukozyten (Monozyten, T-Lymphozyten) und durch ein funktionelles Ungleichgewicht der pro- und antithrombotischen Faktoren, der Wachstumsstimulatoren und -inhibitoren und der vasoaktiven (vasodilatatorisch, vasokonstriktorisch) Substanzen gekennzeichnet ist. Eine wiederholte oder chronische Einwirkung von Risikofaktoren (vergleiche Tabelle 1) kann zu einer Endotheldysfunktion beziehungsweise zu einer kontinuierlich fortschreitenden Läsion führen, die eine allmähliche Zunahme der glatten Muskelzellen der Intima, der Makrophagen, von Bindegewebe und Lipiden beinhaltet. Kommt es nur zu einzelnen Episoden einer Schädigung kann es zu einer reversibel oder teilreversiblen proliferativen Antwort führen (Isselbacher et al., 1995). Insgesamt ist der arteriosklerotische Prozess weniger als degenerativer als als proliferativer Prozess anzusehen, der durch chronische Entzündungsvorgänge und Reparaturvorgänge in der Arterienwand charakterisiert ist (Fuster et al., 1996).

1.1.3.1. Hypothesen

Im 19. Jahrhundert wurden zwei Hypothesen zur Erklärung der Pathogenese der Arteriosklerose favorisiert: die Inkrustationshypothese von Rokitsky (die Intimaverdickung resultiert aus Fibrinablagerungen mit nachfolgender Organisation durch Fibroblasten und gefolgt durch Lipidakkumulation) und die Lipidhypothese von Virchow (Lipidakkumulation in der Arterienwand erhöhte Lipidanteile im Blut). Diese zwei Hypothesen sind durch Ross in der sogenannten "response-to-injury"- Hypothese (Verletzungstheorie) zusammengefaßt worden (Fuster et al., 1996). Heute wird die response-to-injury-Hypothese (Verletzungstheorie) durch eine Vielzahl experimenteller Beweise gestützt. Nach dieser Vorstellung sind die auskleidenden Endothelzellen der Intima und möglicherweise auch die darunter liegenden

glatten Muskelzellen wiederholten oder kontinuierlichen Schädigungen durch chemische, mechanische, immunologische oder toxische Einflüsse ausgesetzt (Fuster et al., 1996; Ross, 1993). Die geschädigten Zellen induzieren eine chronische Entzündungsreaktion mit nachfolgender fibroproliferativer Antwort. Die Dysfunktion des Endothels bedingt die Bildung von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche des Endothels. Diese sind in der Lage, zirkulierende Monozyten und T-Lymphozyten zu binden (Fuster et al., 1996). Nach der Infiltrationstheorie können physikalische „Veränderungen des Gefäßinhaltes (...) [wie Druck, Turbulenzen des Blutstroms oder Veränderungen der Zusammensetzung des Blutstroms (Hyperlipidämie) Endothelläsionen verursachen,] da durch einen erhöhten Stoffeinstrom (...) [in die Gefäßwand] metabolische und zelluläre Reaktionen (...) [wie ein] Intimaödem, Synthesesteigerung saurer Mukopolysaccharide, Ausfällung von Lipoproteinen, Fibrinogen und Albumin, (...) [Zellproliferationen sowie als Konsequenz] Nekrose(n), Ulzeration(en) und Verkalkung(en entstehen) (Hildebrandt, 1998, S.122). Die Hypothese der primären Intimaveränderung beschreibt das Entstehen von arteriosklerotischen Läsionen als Reaktion auf eine Intima- oder Endothelveränderung, die mit Thrombozytenadhäsion und Fibrinthromben einhergeht und dann zur Entwicklung von arteriosklerotischen Beeten als organisierte Pariethromben einhergeht. Darauf folgen sekundäre Veränderungen, die die Lipidose der Gefäßwand einschließen (Hildebrandt, 1998). Die Thrombozytenhypothese beruht auf der Vorstellung, dass eine Funktionsstörung dieser Zellen maßgeblich zur Entstehung der Arteriosklerose beiträgt (Hildebrandt, 1998). Unter der Monozytenhypothese versteht man, dass auf der Grundlage eines einzelnen in den Läsionen gefundenen Isoenzym die Intimaprolieration wie bei einem benignen Tumor aus der Vermehrung einer einzelnen, individuellen glatten Muskelzelle resultiert (Fuster et al., 1996). Die Auslösung dieses Prozesses könnte auch durch eine Virusinfektion erfolgen (Girndt, 1994).

1.1.4 Die koronare Herzkrankheit als Indikator der Arteriosklerose

Unter der koronaren Herzkrankheit (KHK) versteht man die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien. Sie ist die häufigste Todesursache auf der Welt (Gross et al., 1996). Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus ist ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des gesamten Myokards oder bestimmter Myokardbezirke, aus dem eine akute oder chronische Störung der Herzfunktion resultiert. In etwa 90% der Fälle liegt der Sauerstoffmangelversorgung eine stenosierende Arteriosklerose der extramuralen Herzkranzgefäße zugrunde, in etwa 10% besteht eine hämodynamisch wirksame Einengung des intramuralen Strombettes (Stobbe et al., 1996). Die koronare Herzerkrankung ist heute der zuverlässigste verfügbare Indikator für eine Arteriosklerose (Isselbacher et al., 1995). In annähernd 95% der Fälle wird die koronare Herzkrankheit durch arteriosklerotische Gefäßveränderung bedingt (Herold, 2005), entzündliche Gefäßerkrankungen stellen eine weitere wichtige Ursache dar (Wilson, 2008). Je nach Ausprägungsgrad der Stenosen kommt es zu den klinischen Bildern der Angina pectoris und des Myokardinfarktes mit möglichen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, malignen Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod (Stobbe et al., 1996).

1.2 Karzinomerkrankungen

Karzinome sind maligne epitheliale Tumoren (Hildebrandt, 1998), von denen alle Organsysteme des Menschen betroffen sein können. Bedingt durch den unterschiedlichen Malignitätsgrad und das Diagnosestadium sowie abhängig von biologischen Faktoren und ethnischer Zugehörigkeit sind deutliche Unterschiede hinsichtlich der Prognose und Überlebenszeit zu verzeichnen (Smigal et al., 2006; Baquet et al., 2005). Kennzeichnend für maligne Tumoren ist, dass sie rasch, invasiv und destruierend wachsen und metastasieren. Als problematisch erweist sich häufig nicht nur die maligne Erkrankung selbst, sondern auch die damit verbundenen Komplikationen. Durch Expansion führt der Tumor häufig zu Funktionsstörungen von umliegenden Organen und Geweben. Auch neurale Störungen auf Grund von Kompression neuronaler Strukturen sind möglich. Der Tumor selbst

weist häufig nekrotisches Gewebe auf, welches Komplikationen wie Ulzerationen, Blutungen und Fistelbildung bedingen kann. Endokrine Tumoren können auf Grund einer sich entwickelnden Funktionsautonomie zum sogenannten endokrinen Überfunktionssyndrom führen, das je nach betroffenem Organsystem zu spezifischen Funktionsstörungen führt. Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist die sogenannte Tumorkachexie ein häufig auftretendes Problem. Darunter versteht man die zunehmende Auszehrung des Patienten mit Abmagerung, Kräfteverfall, Appetitlosigkeit, Anämie und Apathie (Fearon et al., 2002). Auch psychische Faktoren wie depressive Verstimmungen können zu Appetitlosigkeit führen und zu einer daraus resultierenden Mangelernährung und Schwächung des Patienten führen (Nothdurfter, 2007). Da die Kachexie häufig mit erhöhter Infektanfälligkeit verbunden ist, versterben viele Tumorpatienten an Infektionen. Durch Blutungen, vermehrte Hämolyse, Verdrängung der Myelopoese durch evtl. Knochenwachstum und einen Mangel an Aufbaustoffen (Aminosäuren, Vitamine) kann eine Tumoranämie entstehen (Khan et al., 2008). Ist das Tumorstadium fortgeschritten, kann es durch Befall parenchymatöser Organe beispielsweise zu einer Leber- oder Niereninsuffizienz kommen. Bestimmte Tumore verursachen durch Wachstum des eigentlichen Tumors oder von Metastasen im Knochen eine mechanische Instabilität, die mit Frakturen und deren Komplikationen einhergehen kann (Oberholzer, 2001; Classen et al., 2004).

1.2.1 Risikofaktoren und Tumorentstehung

Normalerweise besteht ein Fließgleichgewicht zwischen Zellwachstum und Differenzierung einerseits und dem physiologischen Zelltod durch Apoptose andererseits. Auf diese Weise wird die Anzahl der Zellen konstant gehalten. Bei Störungen dieser Wachstumskontrolle kann es zu einer zu hohen Zellproduktion kommen. Benigne und maligne Tumoren entstehen, wenn sich diese Zellen der Zellregulation entziehen. Bei der Entstehung von Tumoren spielen sowohl genetische (Wirts-) als auch Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle. Da das Genom von Tumorzellen durch eine Anhäufung von genetischen Veränderungen gekennzeichnet ist, die von einer Zellgeneration auf die nächste übertragen werden, kann trotz vielfältiger

Risikofaktoren von einer genetischen Erkrankung gesprochen werden. Es existieren sogenannte Onkogene und Tumorsuppressorgene. Onkogene sind für das Wachstum der Zelle zuständig, sie kodieren Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Transkriptionsfaktoren und viele andere Proteine, die an einer Beschleunigung des Stoffwechsels beteiligt sind. Produkte von Tumorsuppressorgenen regulieren die Transkription, induzieren die terminale Differenzierung, initiieren Apoptose und sorgen für die Reparatur der DNA und damit für die Stabilität des Genoms. Veränderungen im Genom können sowohl durch chemische oder physikalische Mutagene als auch durch bestimmte Mikroorganismen entstehen oder sporadisch auftreten. Mögliche Mechanismen sind Punktmutationen, Insertionen, Deletionen oder Translokationen der DNA. Wird durch eine Mutation ein Onkogen verstärkt aktiviert oder ein Tumorsuppressorgen inaktiviert, ist das ein Schritt hin zur Entwicklung eines Tumors. Allerdings kann kein einzelnes Geschehen für die Tumorentstehung verantwortlich gemacht werden. Es handelt sich vielmehr um einen multifaktoriell bedingten Prozess (Classen et al., 2004). Man geht davon aus, dass zwischen Beginn der Exposition mit einem Risikofaktor und dem Auftreten eines Tumor in der Regel ein Zeitintervall von 25 bis 40 Jahren liegt (Böcker, 2004).

Tabelle 3: *Risikofaktoren für Karzinome (Elwing et al., 2006; Crowley et al., 2002; Setiawan et al., 2007)*

Risikofaktor	Tumorlokalisation
<i>Adipositas</i>	<i>Reproduktionsorgane der Frau, Verdauungstrakt, Prostata, Leber, Niere</i>
<i>Alkohol</i>	<i>Leber, Ösophagus, Kopf-Hals-Bereich</i>
<i>Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid)</i>	<i>Akute myeloische Leukämie, Blase</i>
<i>Androgene</i>	<i>Leber</i>
<i>Arsen</i>	<i>Lunge, Haut</i>
<i>Asbest</i>	<i>Lunge, Pleura</i>
<i>Benzol</i>	<i>Akute myeloische Leukämie</i>
<i>Nicht Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (NIDDM)</i>	<i>Verdauungstrakt</i>
<i>Immunsuppressiva (Cyclosporin, Azathioprin)</i>	<i>Non-Hodgkin-Lymphome</i>
<i>Ionisierende Strahlung</i>	<i>Ubiquitär</i>
<i>Östrogene</i>	<i>Endometrium</i>
<i>Phenacetin</i>	<i>Nierenbecken, Blase</i>
<i>Polyvinylchlorid</i>	<i>Leber</i>
<i>Polyzyklische Kohlenwasserstoffe</i>	<i>Lunge, Haut</i>
<i>Senfgas</i>	<i>Lunge, Kopf-Hals-Bereich</i>
<i>Tabak</i>	<i>Lunge, Kopf-Hals-Bereich, Ösophagus, Blase</i>
<i>UV-Licht</i>	<i>Haut, Retina (Melanom)</i>

1.2.2 Epidemiologie

„Die Inzidenz bösartiger Erkrankungen beträgt ca. 400 pro 100000 Einwohner. Bösartige Erkrankungen stellen nach den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache in westlichen Ländern dar“ (Classen et. al, 2004, S.575). Im Jahr 2004 erkrankten in Deutschland laut Robert Koch Institut 230500 Männer und 206000 Frauen an Krebs. Im selben Jahr verursachten Krebskrankheiten 208.824 Todesfälle (Batzler, 2008, S.12). Bei der Verteilung der Krebserkrankungen treten geschlechtsspezifische Unterschiede auf. So sind die drei häufigsten Lokalisationen von Krebserkrankungen bei Männern Lunge, Prostata, Kolon/Rektum bei Frauen Mamma, Uterus/Ovarien und Kolon/Rektum. Das kumulative Lebenszeitrisiko einer Frau, an Brustkrebs zu erkranken liegt heute bei etwa 10% (Dietel, 2005, S.28). Eine solche Diagnose bedeutet nicht nur eine starke Belastung für die Betroffenen und deren Angehörige, sondern verursacht auch immense Kosten für das

Gesundheitssystem. So sind zum Beispiel im Jahr 2004 laut WHO in Deutschland Krankheitskosten von 15 Milliarden Euro allein für die Gruppe der Erkrankungen Neubildungen entstanden. Die Abbildungen 3 und 4 verdeutlichen graphisch die Inzidenz der häufigsten Karzinomerkrankungen in Deutschland im Jahre 2002 für Männer und Frauen. Bei den Männern liegen Lungenkrebserkrankungen mit einer Inzidenz von >45/100 000/Jahr an erster Stelle, bei den Frauen stellen die Brustkrebserkrankungen mit >65/100 000/ Jahr die häufigste Neuerkrankung dar.

Abb. 3/4: Inzidenz der häufigsten Karzinomerkrankungen in Deutschland 2002

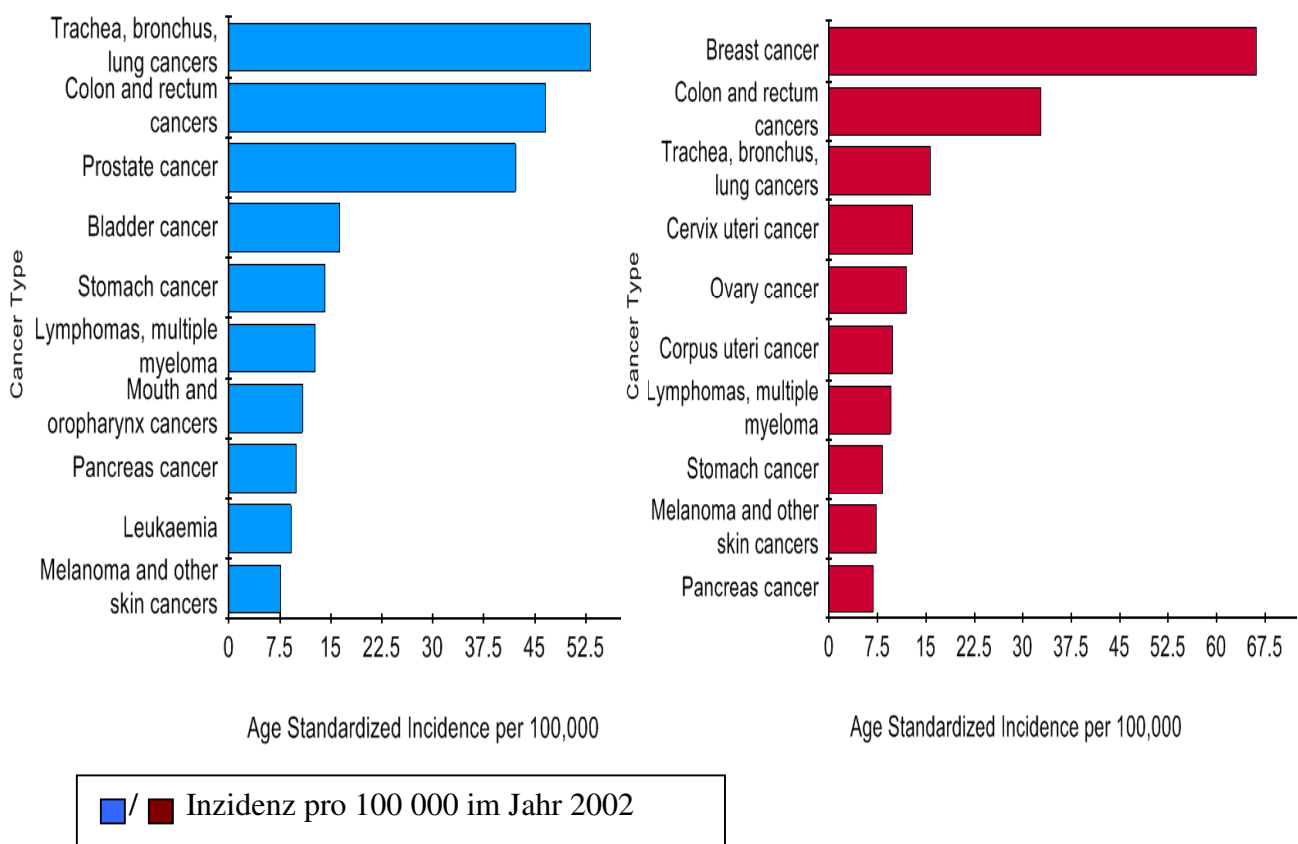


Abbildung 3: Altersstandardisierte Darstellung der Inzidenz der häufigsten Karzinomerkrankungen für Männer in Deutschland 2002 (http://www.who.int/infobase/graphimages/2005MalInc_448950270_Small.png)

Abbildung 4: Altersstandardisierte Darstellung der Inzidenz der häufigsten Karzinomerkrankungen für Frauen in Deutschland 2002 (http://www.who.int/infobase/graphimages/2005FemInc_448950270_Small.png)

1.3 Gemeinsame und verschiedene Risikofaktoren von Arteriosklerose und Krebs

Tabelle 4: *Gemeinsame und verschiedene Risikofaktoren für Karzinome und Arteriosklerose (Classen et al., 2004; Elwing et al., 2006; Crowley et al., 2002; Setiawan et al., 2007; Isselbacher et al., 1995; Hildebrandt, 1998; Wilson, 2008)*

Risikofaktoren für Karzinome	Gemeinsame Risikofaktoren für Karzinome und Arteriosklerose	Risikofaktoren für Arteriosklerose
<i>Alkohol</i>	<i>Adipositas</i>	<i>Eigenanamnese einer zerebrovaskulären Erkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit</i>
<i>Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid)</i>	<i>Nicht Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (NIDDM)</i>	<i>Entzündungen</i>
<i>Androgene</i>	<i>Zigarettenrauchen</i>	<i>Familienanamnese einer vorzeitigen koronaren Herzkrankheit (<55 Jahren bei Eltern oder Geschwistern)</i>
<i>Arsen</i>		<i>Hohes Lipoprotein (a)</i>
<i>Asbest</i>		<i>Hyperfibrinogenämie</i>
<i>Benzol</i>		<i>Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie)</i>
<i>Ionisierende Strahlung</i>		<i>Hypoxie</i>
<i>Östrogene</i>		<i>Hypertonie</i>
<i>Phenacetin</i>		<i>Männliches Geschlecht</i>
<i>Polyvinylchlorid</i>		<i>Niedriges HDL-Cholesterin (<0,9 mmol/l bzw. <35 mg/dl)</i>
<i>Polyzyklische Kohlenwasserstoffe</i>		<i>Turbulenzen des Blutstroms</i>
<i>Senfgas</i>		
<i>UV-Licht</i>		

1.3.1 Gemeiname Risikofaktoren

1.3.1.1 Adipositas

Zur Definition der Adipositas wird der Body Mass Index (BMI) verwendet. Diese Verhältniszahl setzt das Körpergewicht in Beziehung zur Körperlänge: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m)}^2}$ im Quadrat. Laut WHO-Definition 2000 unterscheidet man bei der Einteilung der Adipositas drei Schweregrade. Adipositas Grad 1 mit einem BMI von 30-34,9, Adipositas Grad 2 mit einem BMI von 35-39,9 und Adipositas Grad 3 mit einem BMI von >40 (Classen et al., 2004, S.1418). In

Deutschland sind etwa 30% aller Erwachsenen adipös (Classen et al., 2004, S. 1418). Die Framingham-Studie zeigte, dass ein 20%iges Übergewicht (dies entspricht dem BMI oberhalb der 85. Perzentile) mit deutlichen Gesundheitsrisiken und mit einem Anstieg der Mortalität einhergeht (Isselbacher et al., 1995). Die Adipositas ‚ist der Nährboden der Atherosklerose und kardiovaskulärer [.....] Erkrankungen‘ (Classen, 2004, S.1417). Ferner ist die Adipositas ‚mit einer erhöhten Rate maligner Tumoren assoziiert. Dabei gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern sind insbesondere Malignome von Ösophagus, Kolorektum, Pankreas, Leber und Prostata auffällig, während adipöse Frauen eine höhere Sterblichkeit an Karzinomen von Gallenblase und Gallenwegen, Mamma, Endometrium, Zervix und Ovarien aufweisen. [...] Es wird geschätzt, dass in der US-amerikanischen Bevölkerung 14 Prozent der Krebstodesfälle bei Männern und 20 Prozent derer bei Frauen auf die Adipositas zurückzuführen sind‘ (Dietel, 2005, S.452).

1.3.1.2 Diabetes mellitus Typ 2

Als nüchtern gemessener Normalwert der Plasmaglukose gilt ein Wert von $>50\text{mg/dl}$ und $<110\text{mg/dl}$ (Herold, 2005). Ein klinisch manifester Diabetes mellitus ist ein gesicherter unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen (Arrants, 1994; Classen et al., 2004). Diabetes mellitus Typ 2, auch NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus), ist eine Form des Diabetes, die gehäuft familiär auftritt und vermutlich genetisch bedingt ist. Man unterscheidet einen Typ 2a (normalgewichtige Patienten) und einen deutlich häufiger vorkommenden Typ 2b (übergewichtige Patienten). Kennzeichnend für Patienten des Diabetes mellitus Typs 2 ist ein relativer Insulinmangel, bei dem Insulin in normalen bis gesteigertem Maße (Hyperinsulinismus) produziert wird, auf Grund der Insulinresistenz der Zellmembranen aber nicht richtig wirken kann (Hildebrandt, 1998). Bei Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 treten häufiger kolorektale Adenome und fortgeschrittene kolorektale Adenome auf als bei nicht diabetischen Patientinnen (Elwing et al., 2006). Ein Adenom ist ein ‚vom Epithelgewebe endokriner u. exokriner Drüsen od. der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts ausgehendes, primär benignes

Neoplasma, das maligne entarten kann (Adenokarzinom, Adenosarkom)’ (Hildebrandt, 1998, S.17). Im Gegensatz hierzu handelt es sich beim Diabetes mellitus Typ 1 nicht um einen Risikofaktor für die Entwicklung von Arteriosklerose/ Karzinomen.

1.3.1.3 Rauchen

Das Rauchen von Zigaretten ist trotz verstärkter Aufklärungsmaßnahmen und dem Einführen gesetzlicher Regelungen zum Nichtraucherchutz (Am 01.08.2007 ist in den Bundesländern Baden-Württemberg und Niedersachsen ein Rauchverbot für Krankenhäuser, Gaststätten, Schulen und Landesbehörden in Kraft getreten. Dort darf nur noch in extra dafür vorgesehenen Räumen geraucht werden) noch immer ein von der Gesellschaft akzeptiertes Verhalten. In Deutschland rauchen 35% der Männer und 22% der Frauen. 82% von ihnen haben bereits vor dem 18. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen (Classen et al., 2004). Tabakkonsum im Rahmen des Rauchens von Zigaretten oder anderen Zubereitungen ist der wichtigste vermeidbare Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs’. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass nicht nur die aktiven Raucher, sondern auch Passivraucher einem erhöhten Gesundheitsrisiko ausgesetzt sind (Dietel, 2005, S.468).

Tabelle 4: *Karzinomerkrankungen, die in gesichertem Zusammenhang mit Rauchen stehen (Dietel, 2005, S.468).*

Karzinomerkrankung
Bronchialkarzinom
Larynxkarzinom
Oropharynxkarzinom
Ösophaguskarzinom
Harnblasenkarzinom
Pankreaskarzinom

1.4 Fragestellung der Arbeit

Haben junge Patienten zu geringeren Anteilen eine starke Ausprägung der Arteriosklerose als alte Patienten? Weisen die Anteile schwerer/leichter Arteriosklerose bei alten/jungen Frauen signifikante Unterschiede zu den

Anteilen alter/junger Männer auf? Gibt es signifikante Unterschiede zwischen der Arterioskleroseausprägung der Herz-Kreislauf-Gruppe und der Karzinomgruppe betrachtet anhängig von Geschlecht und Alter? Haben an einem Karzinom erkrankte Verstorbene im Vergleich zu der Gruppe der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen eine geringer ausgeprägte Arteriosklerose? Haben an einem Karzinom erkrankte Verstorbene im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine geringer ausgeprägte Arteriosklerose?

1.4.1 Hypothesen

Alte Patienten jeden Geschlechts weisen zu deutlich größeren Anteilen eine schwere Ausprägung der Arteriosklerose auf als junge Patienten. Es ergeben sich signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Arteriosklerose beim Vergleich beider Geschlechter. Verstorbene mit einem Karzinom weisen eine signifikant geringere Ausprägung der Arteriosklerose auf als die Gruppe der Patienten gleichen Alters, die der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen angehören.

2. Material und Methoden

2.1 Material

Im Umgang mit Patientendaten wurden die im Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg geltenden Datenschutzrichtlinien zu jeder Zeit befolgt.

2.1.1 Definition des Studienkollektivs

Im Rahmen dieser Studie wurden die archivierten Sektionsberichte des Pathologischen Instituts der Universitätsklinik Marburg der Jahre 1986 und 1988 aufgearbeitet.

2.1.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die in den Jahren 1986 oder 1988 verstorben sind, zum Todeszeitpunkt mindestens 20 Jahre alt waren und im Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg obduziert wurden.

2.1.1.2 Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten

Die Gesamtzahl der aufgenommenen Patienten beträgt 552. Davon sind 321 männlichen und 231 weiblichen Geschlechts.

Tabelle 5: *Darstellung der Verteilung der Patienten auf die Gruppen*

		<i>Anzahl Patienten 20-68 Jahre alt</i>	<i>Anzahl Patienten 69-100 Jahre alt</i>	<i>Mittelwert des Alters (Jahre)</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>
<i>Kontroll- gruppe</i>	<i>Männer</i>	26	7	59,24	46
	<i>Frauen</i>	7	6	61,07	
<i>Herz- Kreislauf</i>	<i>Männer</i>	93	83	66,82	305
	<i>Frauen</i>	38	91	72,78	
<i>Karzinom+</i>	<i>Männer</i>	55	45	66,20	177
	<i>Frauen</i>	40	37	68,27	
<i>Malignes Lymphom</i>	<i>Männer</i>	10	1	61,33	18
	<i>Frauen</i>	4	3	55,86	

Von den ursprünglich erfassten 552 Patienten wurden 6 ausgeschlossen, da unvollständige Daten vorlagen. Die Anzahl der in der Studie ausgewerteten

Patienten reduziert sich auf 546. Die Verstorbenen werden vier Gruppen zugeordnet: der Gruppe der Patienten mit Karzinomerkrankungen, der Gruppe der Patienten mit Herz-Kreislaufferkrankungen, der Kontrollgruppe und der Gruppe der Patienten mit Malignem Lymphom.

2.1.2 Verwendete Programme

Zur Datenerfassung ist das Programm Microsoft® Access 2000 verwendet worden. Zur Auswertung ist das Programm Microsoft® Excel 2000 verwendet worden.

2.1.3 Verwendete Archive

Die Patientendaten entstammen Sektionsbüchern aus dem Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums der Philipps-Universität Marburg. Diese liegen in nicht-elektronischer Form vor.

2.2 Methoden

2.2.1 Erstellen der Datenbank

Zur Dateneingabe wurde mit dem Programm Microsoft® Access 2000 eine Datenbank erstellt. In der Entwurfansicht des Formularblattes wurde für jeden der zu erfassenden Parameter ein beschriftetes Textfeld angelegt. Diesem wurde entweder eine Optionsgruppe mit mehreren Auswahlmöglichkeiten oder ein Textfeld zur Freitexteingabe hinzugefügt. Allen Elementen wurde ein Steuerelementinhalt zugeordnet. Dieser besagt, in welchem Feld der parallel angelegten Tabelle der Wert gespeichert werden soll. Während die Eingabe in einige Eingabefelder direkt in die Tabelle übernommen wurde, wurden anderen Eingabefeldern bestimmte Schlüssel zum Übertrag in die Tabelle zugeordnet. So entspricht zum Beispiel das ‚Vorliegen eines Karzinoms einem ‚ja‘ in der Eingabemaske und einer ‚1‘ in der Tabelle. Zusätzliche Informationen können in dem Feld ‚sonstiges‘ eingegeben werden. Eine Befehlsschaltfläche am Ende speichert den eingegebenen Datensatz, eine weitere Befehlsschaltfläche führt den Benutzer zum Formular des nächsten Patienten. Es wurde sichergestellt, dass alle Daten einem Patienten eindeutig zuzuordnen waren. Alle Daten wurden anonymisiert. Erfasste Parameter: Alter, Größe, Gewicht,

Geschlecht, Sektionsnummer, Arteriosklerose der Aorta/ Koronararterien/ sonstigen großen Arterien/ Nierenarterien, Herzgewicht, Dicke der rechten/ linken Herzkammerwand, Herz (sonstiges), bekannter Diabetes (/ -Typ), Leberzirrhose, Vorhandensein eines Karzinoms, Primärlokalisierung des Karzinoms, Vorhandensein eines Malignoms, Letale Komplikation, Sonstiges. Die Eingabemaske stellt sich wie folgt dar:

ID	1	Karzinom	nein	Malignes Lymphom:	nein
Sektionsnummer	88001	<input checked="" type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> ka	<input checked="" type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ka		
<input type="radio"/> weiblich <input checked="" type="radio"/> männlich					
Alter	73	Arteriosklerose Koronarien mäßige sklerose der drei koronaren hauptäste, proximal betont ohne hochgradige Lumenstenosen			
Größe	172				
Gewicht	79				
Herzgewicht	425	Arteriosklerose Aorta deutliche A. der Aorta mit einem 5x4cm großen, von parietalthrombot. Massen ausgefülltem Aneurysma im Bereich des Pars descendens der Aorta thoracalis. Zahlreiche			
Kammerwand rechts	3				
Kammerwand links	18				
Herz (sonstiges)		Arteriosklerose (sonstige) deutliche sklerose der großen Körperarterien/ deutliche A. der Hirnbasisarterien mit zahlreichen arteriosklerot. Plaques/			
Z.n. altem Myokardinfarkt, Hypertonus					
Diabetes	n	Arteriosklerose Niere ka			
<input checked="" type="radio"/> kein <input type="radio"/> typ1 <input type="radio"/> typ2 <input type="radio"/> ja, ohne nähere Angaben <input type="radio"/> ka					
		Leberzirrhose: <input type="radio"/> ja <input checked="" type="radio"/> nein <input type="radio"/> ka			
		Letale Komplikation Fulminante Lungenembolie: über dem Pulmonalarterienhauptast reichender, bis in beide Pulmonalarterienhauptäste reichender			
		sonstiges [Empty box]			
		Leberzirrhose: <input type="radio"/> ja <input checked="" type="radio"/> nein <input type="radio"/> ka			
		<input checked="" type="checkbox"/>			
		<input type="checkbox"/>			

Abbildung 5: Darstellung der Microsoft® Access 2000 Eingabemaske zur Erstdateneingabe

Im Rahmen der Erstdateneingabe ist keine Beurteilung der Daten erfolgt, das schließt die Bestimmung der Arterioskleroseschweregrade ein.

2.2.2 Beschaffung der Daten aus Sektionsbüchern

Die Daten der Verstorbenen sind Sektionsberichten entnommen. Die Berichte werden zu Sektionsbüchern eines Jahrgangs gebunden und im Pathologischen Institut der Philipps-Universität Marburg archiviert. Diese können während der Öffnungszeiten eingesehen werden. Eine Ausleihe ist nicht möglich. Im Institut für Pathologie wurden die Daten aus den Sektionsberichten über die Eingabemaske in die Tabelle eingefügt.

2.2.2.1 Aufbau eines Sektionsberichtes

Die Sektionsberichte sind wie folgt gegliedert (vergleiche Anhang 1): Informationen zum Verstorbenen (Name, Geburtsdatum, Todestag und Todesuhrzeit, Tag der Obduktion, Klinische Diagnose), Name des Obduzenten, I. Pathogenetische Obduktionsdiagnose (1. Grundleiden, 2. Letale Komplikation und Todesursache, 3. Weitere Befunde, 4. Epikrise), II. Pathologisch-anatomische Organdiagnose (1. Herz-Kreislauf-System/Gefäße, 2. Respirationstrakt, 3. Verdauungstrakt, 4. Lymphatisches und hämopoetisches System, 5. Urogenitaltrakt, 6. Endokrinium, 7. Bewegungsapparat (Knochen, Gelenke, Muskulatur), 8. Haut und Mamma, 9. Schädel, Gehirn und peripheres Nervensystem, 10. Allgemeine Befunde (Körpergröße und Körpergewicht)), III. Histologische Organdiagnose (Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz, Lymphknoten, Prostata, Samenstrang, Hoden, Nebenniere, Magen, Jejunum, Schilddrüse, Wirbelkörper/Femur).

2.2.3 Angewendete statistische Tests

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Kappa-Test nach Cohen dazu verwendet, die ‚Gleichheit der Verteilungsfunktionen bzw. der zentralen Tendenz mehrerer verbundener Stichproben‘ zu prüfen (Werner, 1992, S.212). Der χ^2 -Test wird verwendet um zu prüfen, ob sich zwei unabhängige Stichproben bezüglich eines Alternativmerkmals signifikant unterscheiden beziehungsweise ob zwischen 2 an einer Stichprobe erhobenen Alternativmerkmalen ein signifikanter Zusammenhang besteht‘

(Bortz 2003, S.86). Auf die Ergebnisse der χ^2 -Tests wurden die Bonferroni-Adjustierung angewendet. Die Adjustierung ist notwendig, da allein aufgrund der Zufallswahrscheinlichkeit einige der Tests signifikant werden würden. Um diesen Sachverhalt zu berücksichtigen wird das Alpha-Niveau entsprechend korrigiert. Nach Bonferroni wird für jeden der Einzeltests nur mit ein Alpha-Niveau von α/n der Tests gerechnet. In diesem Fall beträgt die Anzahl der durchgeführten χ^2 -Tests 40. Das Signifikanzniveau wird also von $\alpha < 0,05$ auf $\alpha < 0,05/40$ ($\alpha < 0,00125$) angehoben. Anhand von Vierfeldertafeln wurde das Odds Ratio mit dem 95%-Konfidenzintervall für verschiedene Fragestellungen zur Klärung eines signifikanten Unterschiedes verwendet. Vergleiche Werner, J. Biomathematik und medizinische Statistik/ Bortz, J. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung.

2.2.4 Dateneingabe

Die Erfassung der Daten erfolgte durch Eingabe der Informationen in das Formular zur Erstdateneingabe. Durch eine Kopplung des verwendeten Formulars an eine Tabelle, wurden die Eingaben direkt in die Tabelle übernommen.

2.2.5 Grading der Arterioskleroseschweregrade

Die Einteilung der Arterioskleroseschweregrade erfolgte durch Angabe der Werte ,0', ,1', ,2', ,3' oder ,9' für jede untersuchte Lokalisation eines jeden Patienten. In diesem Zusammenhang bedeutet ,0' ,keine Arteriosklerose', ,1' ,gering ausgeprägte Arteriosklerose', ,2' bedeutet ,mäßig ausgeprägte Arteriosklerose', ,3' ,stark ausgeprägte Arteriosklerose' und ,9' steht für ,keine Angabe möglich'.

2.2.5.1 Grading der Arterioskleroseschweregrade durch zwei Personen

Das Grading der Arterioskleroseschweregrade (Arteriosklerose der Koronararterien, der Aorta und der übrigen großen Körperarterien) wurde von zwei Personen (Erstgrading: Herr Professor Barth, Institut für Pathologie der Universitätsklinik Marburg, Zweitgrading Herr Dr. Jäkel, Institut für Pathologie der Universitätsklinik Marburg) unabhängig voneinander durchgeführt. Um nicht von Detailwissen über den zu

bearbeitenden Patienten beeinflusst zu werden, wurden bestimmte Textfelder und Optionsgruppen ausgeblendet. Die Grader hatten nur Einblick in die Felder ‚Geschlecht‘, ‚Alter‘ und ‚Identifikationsnummer‘ des Patienten sowie jene, die als Text die Ausprägung der Arteriosklerose in verschiedenen Lokalisationen wiedergeben. Seine Aufgabe war es, diesen in Freitextform vorliegenden Beschreibungen der Arteriosklerose einen der Werte ‚0‘, ‚1‘, ‚2‘, ‚3‘ oder ‚9‘ zuzuordnen. Um die Unabhängigkeit der Gradings voneinander zu sichern, wurden zwei unterschiedliche Masken mit jeweils denselben Angaben erstellt. Es war nicht möglich, die Ergebnisse des jeweils anderen Gradings einzusehen.

ID <input type="text" value="1"/>	weiblich <input type="radio"/> männlich <input checked="" type="radio"/>		alter <input type="text" value="73"/>
Arteriosklerose Koronarien mäßige Sklerose der drei koronaren Hauptäste, proximal betont ohne hochgradige Lumenstenosen	Art koronar Klass Jaekel 0 <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input checked="" type="radio"/> +++ <input type="radio"/> ka <input type="radio"/>		
Arteriosklerose Aorta deutliche A. der Aorta mit einem 5x4cm großen, von parietalthrombot. Massen ausgefülltem Aneurysma im Bereich des Pars descendens der Aorta thoracalis. Zahlreiche geschwungene Wandaufbrüche und ausgedehnte Sklerot. Plaques im gesamten Verlauf	Art Aorta Klass Jaekel 0 <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input checked="" type="radio"/> +++ <input type="radio"/> ka <input type="radio"/>		
Arteriosklerose (sonst) deutliche Sklerose der großen Körperarterien/ deutliche A. der Hirnbasisarterien mit zahlreichen arteriosklerot. Plaques/	Art sonst Klass Jaekel 0 <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input checked="" type="radio"/> +++ <input type="radio"/> ka <input type="radio"/>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ✓ 👉 </div>			

Abbildung 6: Darstellung der Microsoft® Access 2000 Eingabemaske für das Grading der Arterioskleroseschweregrade

Geplant war eine Evaluation der Nierenarteriosklerose, da diesbezüglich aber kaum Angaben in den Sektionsberichten zu finden waren, wurde diese bereits vor dem Grading aus der Bewertung ausgeschlossen.

2.2.5.2 Korrelation des Erst- und Zweitgradings der Arterioskleroseschweregrade

Um festzustellen, ob die Einschätzung der Arterioskleroseschweregrade durch zwei unabhängig voneinander durchgeführte Gradings dieser Schweregrade eine hohe Korrelation und somit Verlässlichkeit für die Auswertung aufweist, wurden die Arterioskleroseschweregrade mithilfe des Kappa-Tests nach Cohen verglichen.

2.2.5.3 Korrelation der Schweregrade an unterschiedlichen Lokalisationen

Die Korrelation der Schweregrade der Arteriosklerose wurde für die Gruppe der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen und die der an Karzinomen verstorbenen Patienten getrennt nach Geschlecht und Alter bestimmt. Zur Berechnung des p-Wertes wurde der χ^2 -Test verwendet. Ferner wurden das Odds Ratio und sein 95%-Konfidenzintervall bestimmt.

2.2.5.4 Zusammenfassen der Arterioskleroseschweregrade

Im Rahmen der Auswertung werden die erfassten Arterioskleroseschweregrade gruppiert, um die Wahrscheinlichkeit zu kleiner Patientenkollektive pro Gruppe zu reduzieren. Es werden nun die ‚leichte Arteriosklerose‘ (Schweregrade 0 und 1) und die ‚schwere Arteriosklerose‘ (Schweregrade 2 und 3) von einer dritten Gruppen ‚keine Angabe möglich‘ unterschieden.

2.2.6 Einteilung der Patienten in Gruppen

Die Patienten werden vier Gruppen zugeordnet: der Gruppe der Patienten mit Karzinomerkrankungen, der Gruppe der Patienten mit Herz-Kreislauserkrankungen, der Gruppe der Patienten mit Malignem Lymphom und der Kontrollgruppe, die Patienten einschließt, die kein Karzinom, kein malignes Lymphom und keine Herz-Kreislauf-Erkrankung aufweisen.

2.2.6.1 Kontrollgruppe

Von den 546 Patienten sind 46 (8%) in der Kontrollgruppe. Die Patienten in der Kontrollgruppe lassen sich in zwei Untergruppen aufteilen: Patienten, die durch Polytraumata oder Suizid verstorben sind (insgesamt 10) und Patienten, die an den Folgen einer Leberzirrhose verstorben sind (insgesamt 36 Patienten).

2.2.6.2 Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Von den 546 Patienten sind 305 (56%) an einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems verstorben.

2.2.6.3 Gruppe der Karzinom-Patienten

177 Patienten (32%) von 546 verstarben an einem Karzinom.

2.2.6.4 Gruppe der Patienten mit malignem Lymphom

Der Gruppe der Patienten mit malignem Lymphom gehören 18 Patienten (3%) an.

2.2.6.5 Einteilung in Altersgruppen

Die Patienten sind in zwei Altersgruppen aufgeteilt. Die Gruppe der jungen Verstorbenen schließt 273 Patienten im Alter von 20 bis inklusive 68 Jahren ein (50%), die Gruppe der alten Patienten beinhaltet 273 Patienten (50%), die im Alter von 69 oder mehr Lebensjahren verstorben sind.

2.2.7 Statistische Beratung

Die statistische Beratung des Institut für Biometrie und medizinische Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg ist während der Datenerhebung und Auswertung durch Herrn Privatdozent Dr. Müller erfolgt. Im Rahmen dieser Beratung wurden besonders folgende Fragestellungen diskutiert:

2.2.7.1 Einteilung der Altersgruppen

Diskutiert wurde, ob eine Einteilung in nur zwei Altersgruppen (≤ 68 Jahre ≥ 69 Jahre) per Median sinnvoll ist. Dagegen spricht, dass die Daten sehr viel

differenzierter vorliegen und es auf Grund der groben Einteilung zu einer Verdeckung eines vorhandenen Effektes kommen könnte. Dafür spricht, dass eine Auswertung auf Grund relativ kleiner Gruppengrößen bei genauerer Einteilung nicht aussagekräftig durchgeführt werden könnte. In diesem Fall ist zum Zwecke besserer Auswertbarkeit die grobe Schichtung per Median erfolgt, so dass zwei gleichgroße Gruppen mit optimaler Probandenzahl verglichen werden konnten.

2.2.7.2 Qualität der Kontrollgruppe

Da die Kontrollgruppe vergleichsweise klein ist, kann sie kaum als solche im eigentlichen Sinne fungieren und die ‚Normalausprägung‘ der Arterioklerose darstellen. Sie verhindert aber, dass Patienten ohne Karzinom, ohne malignes Lymphom oder ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung aus der Auswertung ausscheiden und ist daher in diesem Fall beizubehalten und gesondert zu betrachten. Optimal wäre eine Kontrollgruppe, die nur aus Polytraumata durch Unfälle bestünde, da man bei solchen Todesfällen eine Konkurrenz verschiedener Erkrankungen ausschließen könnte. In den Obduktionsjahrgängen 1986 und 1988 finden sich nur 10 Todesfälle durch Suizid/ Polytraumata, daher ist eine Optimierung der Kontrollgruppe nicht möglich.

2.2.7.3 Ausschluss der Patienten im Alter von unter 20 Jahren

Patienten, die im Alter von unter 20 Jahren verstorben sind, wurden bei der Datenerhebung nicht erfasst, um Tod durch frühkindliche Tumoren und perinatale Todesfälle aus der Auswertung auszuschließen.

2.2.7.4 Produktion von Ergebnissen mit Gruppengrößen kleiner 5 Patienten

Im Rahmen der Auswertung wurden auch Berechnungen mit einer Fallzahl von kleiner 5 durchgeführt, um die Ergebnisse vollständig präsentieren zu können. Diese Ergebnisse haben nur geringe statistische Relevanz, werden aber trotzdem mit aufgeführt. Bei allen Berechnungen, bei denen dieses Problem auftritt ist es erwähnt, um falsche Schlussfolgerungen zu vermeiden.

2.2.7.5 Problematik der Mehrfachtestung

Im Rahmen der χ^2 -Test-Auswertung wird eine Bonferroni-Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt, um zu vermeiden, dass allein auf Grund der Zufallswahrscheinlichkeit einige der Tests signifikant werden. Dieser Fehlerquelle wird Rechnung getragen, in dem das Alpha-Niveau entsprechend korrigiert wird.

3. Ergebnisse

Die Korrelation der zwei Gradings der Arterioskleroseschweregrade durch Professor Barth und Herrn Dr. Jäkel (beide Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg) wird anhand des Kappa-Tests nach Cohen berechnet. Im Rahmen der Fragestellung wird die Abhängigkeit der Arteriosklerose von Alter und Geschlecht der Patienten untersucht. Ferner wird die Ausprägung der Arteriosklerose in den Gruppen der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen und der an einem Karzinom verstorbenen miteinander verglichen. Zur Ermittlung von signifikanten Unterschieden wird das Odds Ratio (OR) samt 95%- Konfidenzintervall (KI) aus Vierfeldertafeln errechnet. Arteriosklerose an sonstigen Lokalisationen wird aus der Bewertung ausgeschlossen, da es sich hierbei um die Erfassung höchst heterogener Daten handelt. Die Gruppe der an malignen Lymphomen Verstorbenen kann wegen zu geringer Gruppenstärke nicht ausgewertet werden. Für alle Ergebnisse gilt, dass eine nicht festgestellte Signifikanz eines Unterschiedes nicht bedeutet, dass kein signifikanter Unterschied vorliegen kann. Einige Berechnungen werden mit Gruppen einer Fallzahl kleiner 5 durchgeführt. Im Rahmen einer statistischen Auswertung ist eine so geringe Fallzahl wenig zum Erhalt verlässlicher Ergebnisse geeignet. Um die Ergebnisse aber vollständig präsentieren zu können, wird dies in Einzelfällen hingenommen. Diese Berechnungen sind als solche gekennzeichnet.

3.1 Entsprechen die hier vorliegenden Daten im Bezug auf die Todesursache den Erwartungen?

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat für Deutschland für das Jahr 2005 47% Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen (in dieser Studie 305 von 546 Verstorbenen, 56%) und 27% Todesfälle durch Karzinomerkrankungen (in dieser Studie 177 von 546 Patienten, 32%) prognostiziert (Todesursachen in Deutschland 2005, http://www.who.int/infobase/graphimages/2005Deaths_-448950270ESM_Large.png). Diese Studie spiegelt die Todesursachenstatistik für Deutschland im Jahre 2005 gut wider. Die in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse können somit als

repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung in Deutschland gewertet werden.

3.2 Korrelation der zwei Gradings

3.2.1 Korrelation des Gradings der Schweregrade der Arteriosklerose der Koronararterien

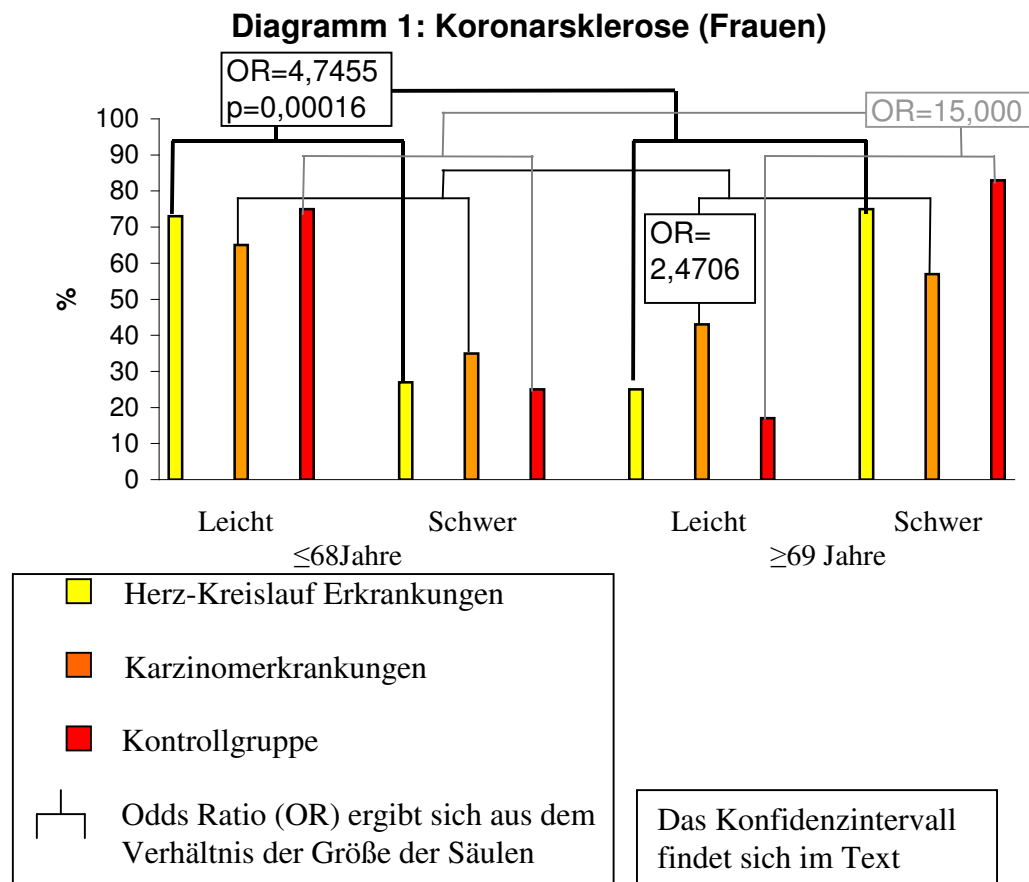
Die Anzahl der festgestellten Übereinstimmungen beträgt 448 von 554 (80,87% der im Grading vorgenommenen Bewertungen). Die durch Zufall entstandene Anzahl der Übereinstimmungen liegt bei 154,0 (27,79% der im Grading vorgenommenen Bewertungen). Der Kappa-Koeffizient beträgt 0,735. Das 95%-Konfidenzintervall 0,690-0,780. Es liegt eine gute Übereinstimmung der Gradings vor. Im Folgenden werden Auswertungen auf Grund dieser guten Korrelation mit den Werten des Erstgradings durchgeführt.

3.2.2 Korrelation des Gradings der Schweregrade der Arteriosklerose der Aorta

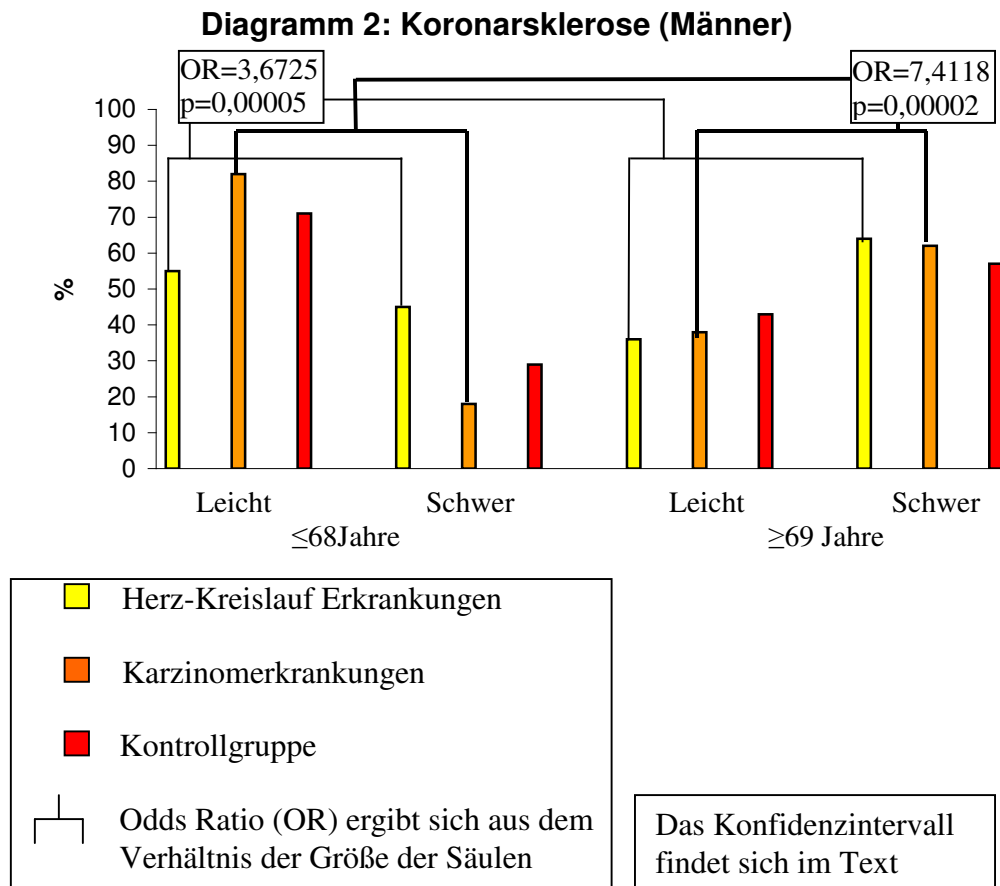
Die Anzahl der festgestellten Übereinstimmungen beträgt 470 von 555 (84,68% der im Grading vorgenommenen Bewertungen). Die durch Zufall entstandene Zahl der Übereinstimmungen beträgt 158,1 (28,48% der im Grading vorgenommenen Bewertungen). Der Kappa-Koeffizient ist 0,786. Das 95%-Konfidenzintervall 0,744-0,828. Es liegt eine gute Übereinstimmung des Gradings vor. Im Folgenden werden Auswertungen auf Grund dieser guten Korrelation ebenfalls mit den Werten des Erstgradings durchgeführt.

3.3 Altersabhängigkeit der Arteriosklerose

3.3.1 Koronarsklerose



Das Diagramm zeigt, dass der Anteil der verstorbenen weiblichen Patienten mit leichter Arteriosklerose in der alten Gruppe (≥ 69 Jahre) abnimmt, während der Anteil der verstorbenen Patienten mit schwerer Arteriosklerose in der Gruppe der alten Patienten zunimmt. Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Arteriosklerose um einen vom Alter abhängigen Prozess handelt.



Hier veranschaulicht die graphische Darstellung, dass der Anteil der verstorbenen männlichen Patienten mit leichter Arteriosklerose in der alten Gruppe (≥ 69 Jahre) abnimmt, während der Anteil der verstorbenen Patienten mit schwerer Arteriosklerose in der Gruppe der alten männlichen Patienten zunimmt. Somit konnte auch hier gezeigt werden, dass es sich bei der Arteriosklerose um einen vom Alter abhängigen Prozess handelt.

3.3.1.1 Berechnung des Odds Ratio und Konfidenzintervalls

3.3.1.1.1 Weibliche Patienten

Signifikante Unterschiede ergeben sich bei den weiblichen Patienten in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Patienten (Odds Ratio= 4,7455, 95%-Konfidenzintervall= 2,0444-11,0151), der Karzinomgruppe (Odds Ratio=2,4706, 95%-Konfidenzintervall=1,0279-5,9383) und der Kontrollgruppe (Odds Ratio= 15,0000, 95%-Konfidenzintervall= 1,0306-218,3109). Die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der alten Herz-Kreislauf-Patienten 4,7455 mal so hoch wie in der Gruppe der jungen Patienten. In der Gruppe der alten Patienten der Karzinomgruppe ist sie 2,4706 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen

Patienten. In der Gruppe der alten Patienten der Kontrollgruppe ist sie 15 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen Patienten. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Fallzahlen der Kontrollgruppe zu gering sind um verlässliche Aussagen treffen zu können (weiblich, jung, leichte Arteriosklerose, Kontrollgruppe: n=6/ weiblich, jung, schwere Arteriosklerose, Kontrollgruppe: n=2/ weiblich, alt, schwere Arteriosklerose, Kontrollgruppe: n=5).

3.3.1.1.2 Männliche Patienten

Signifikante Unterschiede ergeben sich bei den männlichen Patienten in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Verstorbenen (Odds Ratio= 3,6725, 95%-Konfidenzintervall= 1,9300-6,9883) und in der Gruppe Karzinompatienten (Odds Ratio= 7,4118, 95%-Konfidenzintervall= 2,7964-19,6445). Dies bedeutet, dass die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden in der Gruppe der alten Herz-Kreislauf-Patienten 3,6725 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen Patienten. In der Gruppe der alten Karzinom-Patienten ist sie 7,4118 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen Patienten. Für diese Berechnungen waren alle Fallzahlen mit Ausnahme der der alten Männer der Kontrollgruppe (leicht Arteriosklerose: n=3/ schwere Arteriosklerose: n=4) >5.

3.3.1.2 Berechnung der p-Werte

3.3.1.2.1 Weibliche Patienten

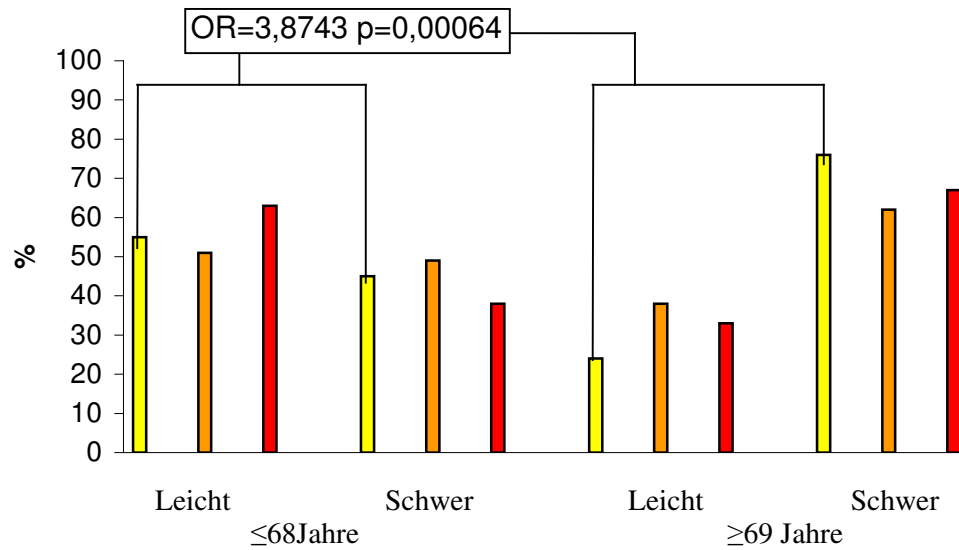
Signifikante Unterschiede ergeben sich beim Vergleich der jungen und alten Patientinnen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorben sind. Hier beträgt der χ^2 -Wert 14,23455, der p-Wert 0,00016.

3.3.1.2.2 Männliche Patienten

Beim Vergleich der jungen und alten Männer, die der Herz-Kreislauf-Erkrankungen angehören ergeben sich signifikante Unterschiede. Hier beträgt der χ^2 -Wert 16,36197, der p-Wert beträgt 0,00005. Ferner erhält man signifikante Unterschiede beim Vergleich der jungen und alten Männer, die an Karzinom-Erkrankungen verstorben sind. Hier beträgt der χ^2 -Wert 17,91346 der p-Wert 0,00002.

3.3.2 Aortensklerose

Diagramm 3: Aortensklerose (Frauen)



Herz-Kreislauf Erkrankungen

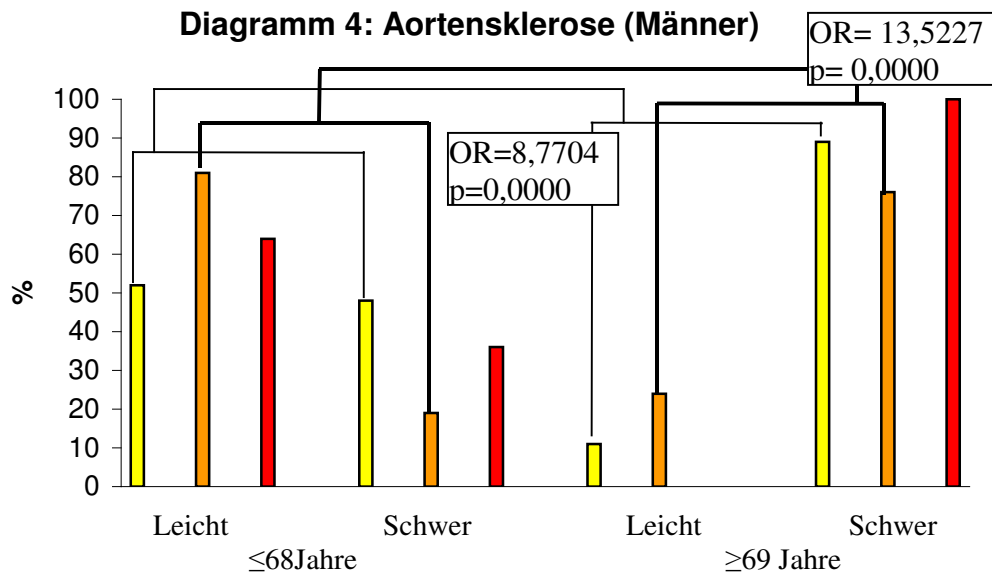
Karzinomerkrankungen

Kontrollgruppe

Odds Ratio (OR) ergibt sich aus dem Verhältnis der Größe der Säulen

Das Konfidenzintervall findet sich im Text

Das Diagramm zeigt, dass der Anteil der Verstorbenen mit leichter Arteriosklerose in der Gruppe der Frauen ≥ 69 Jahre abnimmt, während der Anteil der Patienten mit schwerer Arteriosklerose in diesem Patientenkollektiv zunimmt.



Odds Ratio (OR) ergibt sich aus dem Verhältnis der Größe der Säulen

Das Konfidenzintervall findet sich im Text

Das Diagramm zeigt, dass der Anteil der Verstorbenen mit leichter Arteriosklerose in der Gruppe der Männer ≥ 69 Jahre abnimmt, während der Anteil der Patienten mit schwerer Arteriosklerose in der alten Gruppe zunimmt.

3.3.2.1 Berechnung des Odds Ratio und Konfidenzintervalls

3.3.2.1.1 Weibliche Patienten

Signifikante Unterschiede ergeben sich bei den weiblichen Patienten in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Verstorbenen (OR=3,8743, 95%-Konfidenzintervall= 1,7417-8,6181). Dies bedeutet, dass die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden in der Gruppe der alten Herz-Kreislauf-Patienten 3,8743 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen Patienten.

3.3.2.1.2 Männliche Patienten

Bei den männlichen Patienten ergeben sich signifikante Unterschiede in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Patienten (Odds Ratio= 8,7704, 95%-Konfidenzintervall= 3,9306-19,5696) und in der Gruppe der Karzinompatienten (Odds Ratio= 13,5227, 95%-Konfidenzintervall= 4,8482-37,7177). Dies bedeutet, dass die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden in der Gruppe der alten Herz-Kreislauf-Patienten 8,7704 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen Patienten. In der Gruppe der alten Karzinom-Patienten ist sie 13,5227 mal so hoch wie in der Gruppe der jungen Patienten.

3.3.2.2 Berechnung der p-Werte

3.3.2.2.1 Weibliche Patienten

Bei dem Vergleich junger und alter Frauen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorben, sind die Unterschiede signifikant. Hier beträgt der χ^2 -Wert 11,65775, der p-Wert 0,00064.

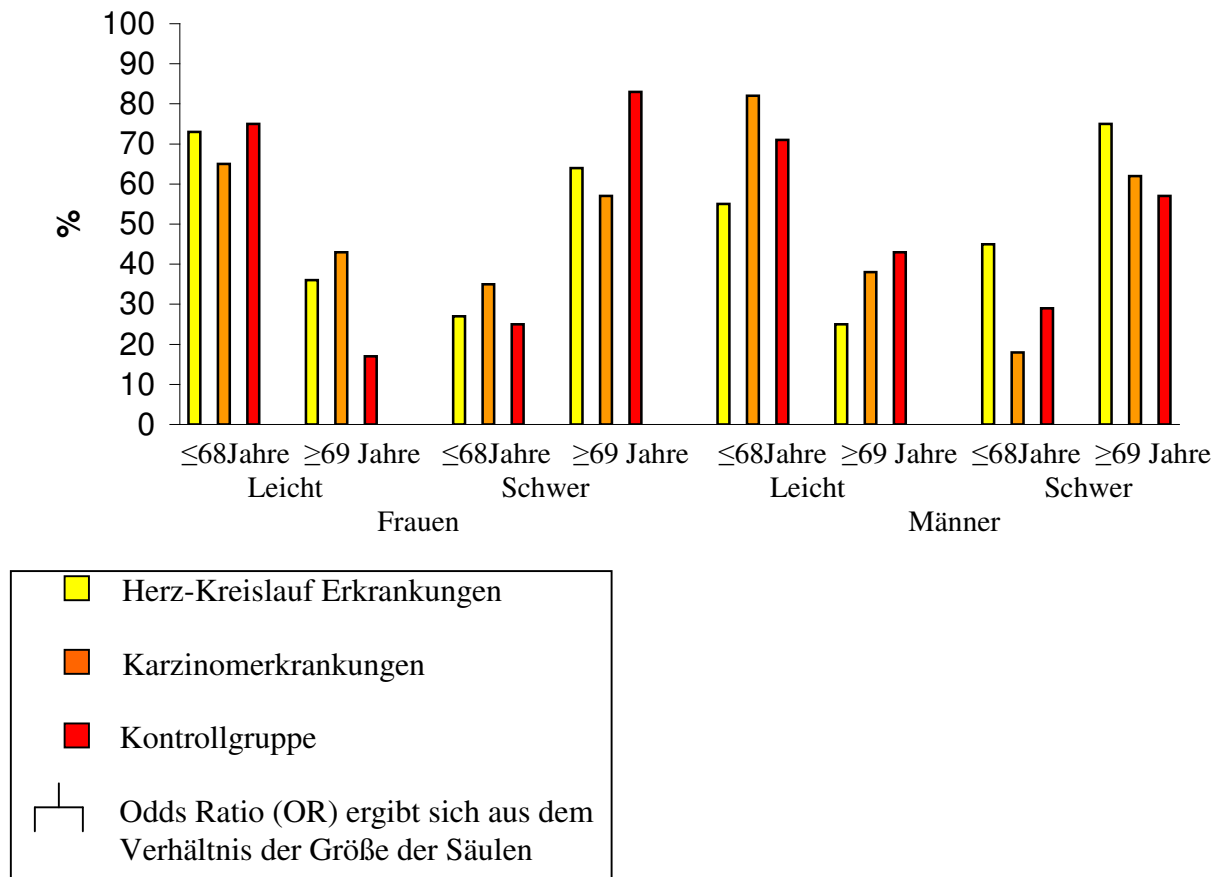
3.3.2.2.2 Männliche Patienten

Signifikante Unterschiede ergeben sich beim Vergleich der jungen und alten Männer, die der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankten angehören. Hier beträgt der χ^2 -Wert 33,29073, der p-Wert beträgt 0,0000. Ebenfalls signifikante Unterschiede ergeben sich beim Vergleich der jungen und alten Männer, die an Karzinom-Erkrankungen verstorben sind. Der χ^2 -Wert beträgt 28,58629, der p-Wert 0,0000.

3.4 Abhängigkeit der Ausprägung der Arteriosklerose vom Geschlecht

3.4.1 Koronarsklerose

Diagramm 5: Koronarsklerose



Das Diagramm zeigt, dass bei den weiblichen Patienten der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen die leichte Ausprägung der Arteriosklerose scheinbar anteilig stärker vertreten ist als bei den Männern, während die schwere Arteriosklerose in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei den Männern größere Anteile einnimmt als bei den Frauen. Bei den alten Patienten haben Frauen der Kontrollgruppe anteilig weniger oft eine leichte, dafür öfter als die Männer eine schwere Arteriosklerose. In der Gruppe der Patienten mit Karzinom sind die Unterschiede zwischen leichter Arteriosklerose bei den jungen im Vergleich zu den alten Männern deutlich größer als beim Vergleich der jungen zu den alten Frauen.

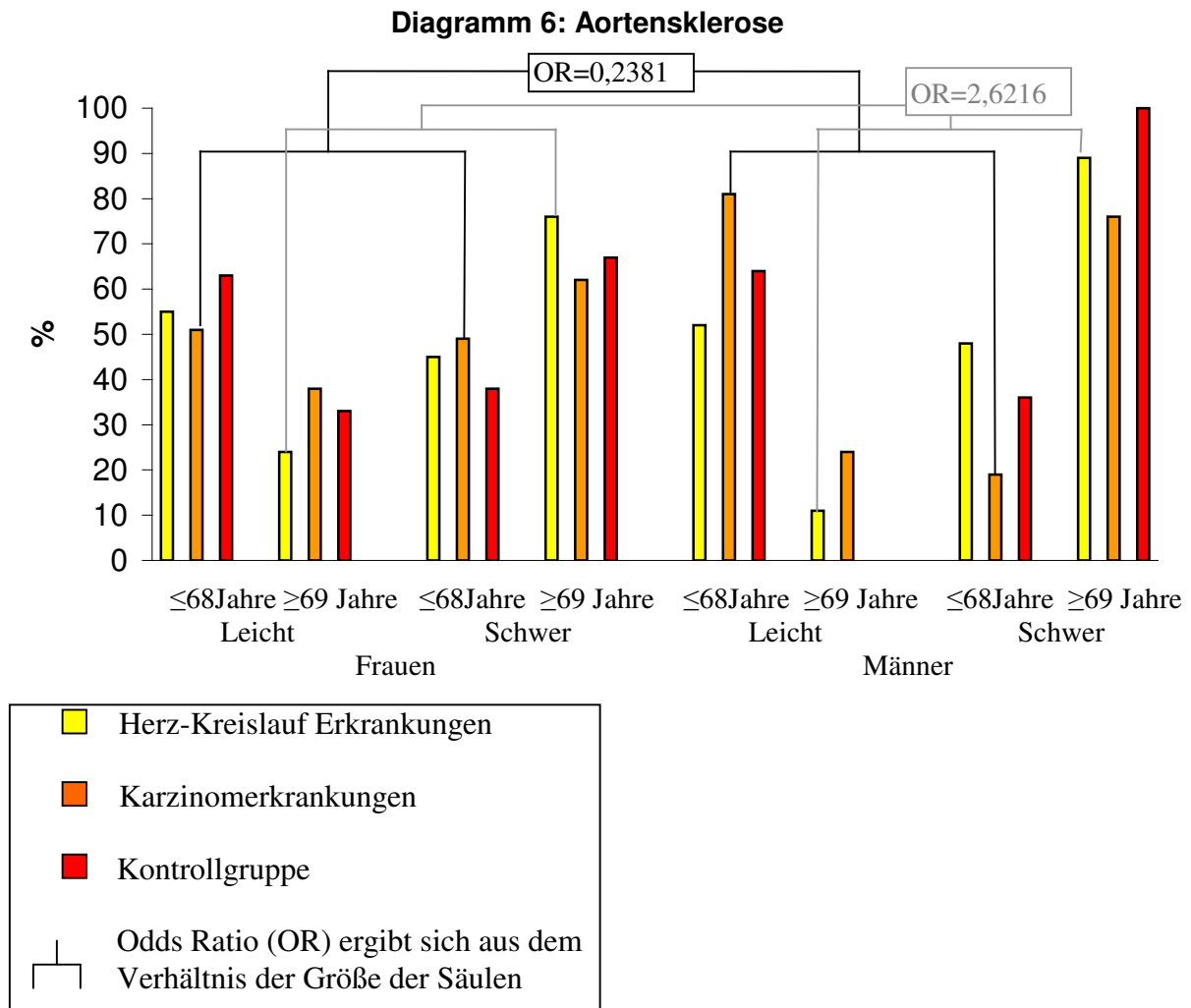
3.4.1.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Ausprägung der Koronarsklerose abhängig vom Geschlecht.

3.4.1.2 Berechnung der p-Werte

Bei der Berechnung der p-Werte ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Ausprägung der Koronarsklerose abhängig vom Geschlecht der Verstorbenen.

3.4.2 Aortensklerose



Das Diagramm zeigt, dass in der Gruppe der Patienten mit Karzinom die Unterschiede zwischen leichter Arteriosklerose bei den jungen im Vergleich zu den alten Männern deutlich größer als beim Vergleich der jungen zu den alten Frauen sind; deutlich mehr junge Männer der Karzinomgruppe weisen eine leichte Arteriosklerose auf als bei den Frauen, deutlich weniger junge Männer der Karzinomgruppe weisen eine starke Arteriosklerose auf als bei den Frauen. Der Unterschied zwischen den Anteilen mit leichter

Arteriosklerose und schwerer Arteriosklerose ist bei den alten Männern mit Karzinom deutlich größer als bei den alten Frauen mit Karzinom.

3.4.2.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall

Signifikante Unterschiede der Ausprägung der Arteriosklerose abhängig vom Geschlecht ergeben sich bei der Gruppe der jungen Karzinompatienten ($OR=0,2381$, 95%-Konfidenzintervall= $0,0920-0,6160$) und alten Herz-Kreislauf-Patienten (Odds Ratio= $2,6216$, 95%-Konfidenzintervall= $1,1295-6,0851$). Dies bedeutet, dass die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden in der Gruppe der jungen Männer $0,2381$ mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen Frauen. Die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der alten Männer $2,6216$ mal so hoch ist wie in der Gruppe der alten Frauen.

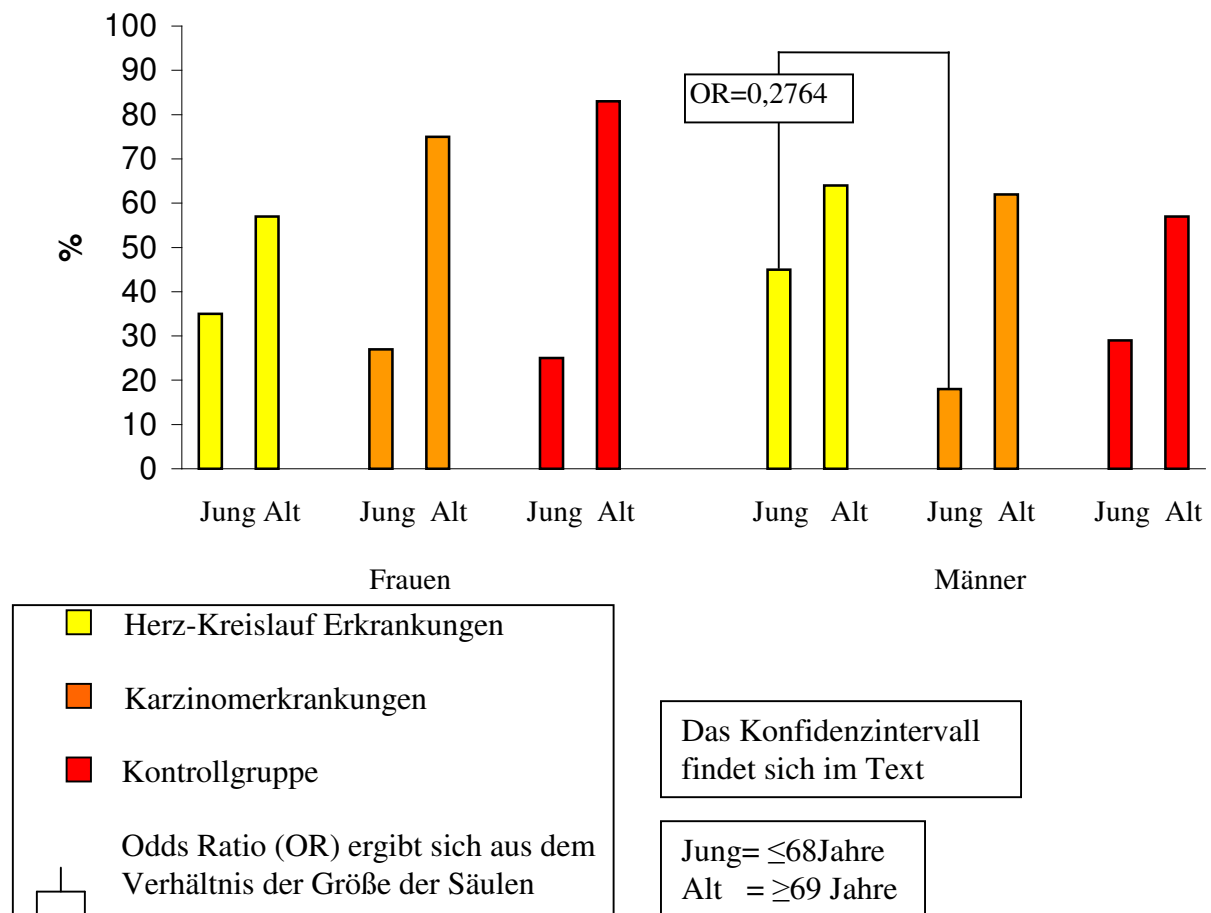
3.4.2.2 Berechnung der p-Werte

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Ausprägung der Koronarsklerose abhängig vom Geschlecht.

3.5 Unterschiede der Ausprägung der Arteriosklerose der Gruppen der Herz-Kreislauf-Erkrankten und Karzinompatienten abhängig von Alter und Geschlecht

3.5.1 Koronarsklerose

Diagramm 7: Schwere Koronarsklerose



Das Diagramm zeigt, dass die Anteile der Patienten mit schwerer Arteriosklerose mit dem Alter zunehmen. Vergleicht man die Anteile der jungen Männer mit schwerer Arteriosklerose untereinander, fällt auf, dass ein deutlicher Unterschied zwischen den Anteilen der jungen Männer mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den jungen Männern mit Karzinomerkrankungen besteht. Der einzige in dieser Arbeit herausgearbeitete signifikante Unterschied konnte hier beim Vergleich dieser Gruppen gefunden werden. In der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen scheint der Unterschied der Anteile junger und alter Patienten mit schwerer Arteriosklerose sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern relativ geringer. In der Gruppe der Karzinomerkrankungen liegt

sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ein deutlicher Unterschied der Anteile junger/ alter Patienten mit schwerer Arteriosklerose vor. Bei Betrachtung der Kontrollgruppe fällt bei den weiblichen Patienten auf, dass auch hier ein großer Unterschied der Anteile junger/ alter Verstorbener mit schwerer Arteriosklerose besteht.

3.5.1.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall

Signifikante Unterschiede der Anteile von Patienten mit schwerer Arteriosklerose ergeben sich bei männlichen jungen Patienten der Gruppe der Herz-Kreislauf-Verstorbenen verglichen mit der Gruppe der Karzinomerkrankungen (Odds Ratio= 0,2764, 95%-Konfidenzintervall= 0,1159-0,6594). Die Chance an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der jungen männlichen Karzinom-Patienten 0,2764 mal so hoch wie in der Gruppe der jungen männlichen Herz-Kreislauf-Patienten.

3.5.1.2 Berechnung der p-Werte

3.5.1.2.1 Weibliche Patienten

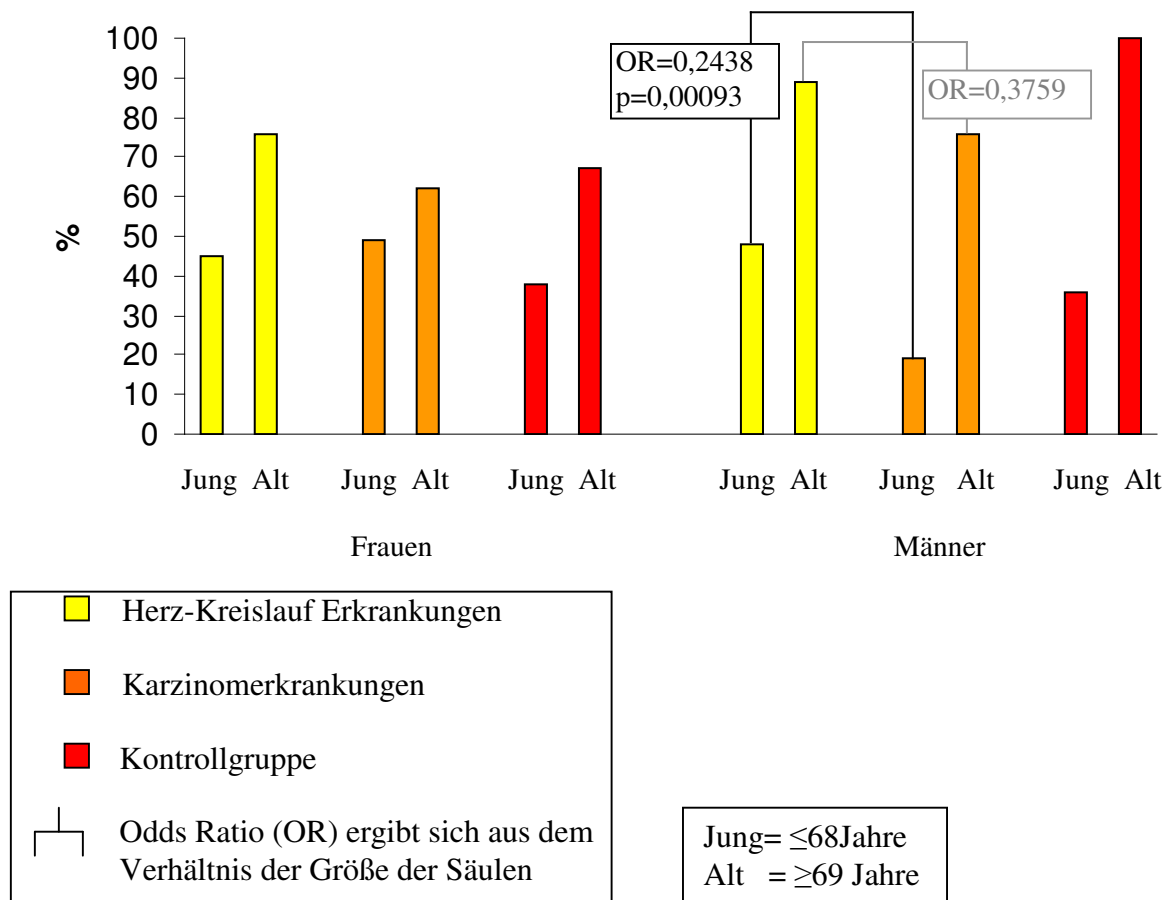
Beim Vergleich der Koronarsklerose zwischen den Gruppen der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen und der an Karzinomerkrankungen verstorbenen Patienten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

3.5.1.2.2 Männliche Patienten

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Anteile schwerer Koronarsklerose zwischen den Gruppen der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen und der an Karzinomerkrankungen verstorbenen Patienten.

3.5.2 Aortensklerose

Diagramm 8: Schwere Aortensklerose



Das Diagramm zeigt, dass die Anteile der Patienten mit schwerer Arteriosklerose mit dem Alter zunehmen. Vergleicht man die Anteile der jungen Männer mit schwerer Arteriosklerose untereinander, fällt auf, dass ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Anteilen der jungen Männer mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den jungen Männern mit Karzinomerkrankungen. Bei den Frauen ist der Unterschied der Anteile junger und alter Patienten mit schwerer Arteriosklerose relativ gering. In der Gruppe der Karzinomerkrankungen liegt sowohl bei den Männern ein deutlicher Unterschied der Anteile junger/ alter Patienten mit schwerer Arteriosklerose vor. Bei Betrachtung der Kontrollgruppe und der Gruppe mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen fällt auf, dass bei den Männern zwischen den jungen und alten Patienten größere Unterschiede zu bestehen scheinen als bei den Frauen, bei denen die Anteile der jungen/ alten Patienten mit schwerer Arteriosklerose innerhalb der Gruppen weniger stark different sind.

3.5.2.1 Berechnung von Odds Ratio und Konfidenzintervall

Signifikante Unterschiede der Anteile von Patienten mit schwerer Arteriosklerose ergeben sich bei männlichen jungen Patienten der Gruppe der Herz-Kreislauf-Verstorbenen verglichen mit der Gruppe der männlichen jungen Patienten mit Karzinomerkrankungen (Odds Ratio= 0,2438, 95%-Konfidenzintervall= 0,1022-0,5814), ferner bei männlichen alten Patienten der Gruppe der Herz-Kreislauf-Verstorbenen verglichen mit der Gruppe der männlichen alten Patienten mit Karzinomerkrankungen (Odds Ratio=0,3759, 95%-Konfidenzintervall= 0,1425-0,9916). Dies bedeutet, dass die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden in der Gruppe der jungen männlichen Karzinom-Patienten 0,2438 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen männlichen Herz-Kreislauf-Patienten. Die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der alten männlichen Karzinom-Patienten 0,3759 mal so hoch wie in der Gruppe der alten männlichen Herz-Kreislauf-Patienten.

3.5.2.2 Berechnung der p-Werte

3.5.2.2.1 Weibliche Patienten

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Anteile schwerer Aortensklerose zwischen den Gruppen der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen und der an Karzinomerkrankungen verstorbenen Patientinnen.

3.5.2.2.2 Männliche Patienten

Es ergeben sich signifikante Unterschiede der Anteile schwerer Aortensklerose zwischen den jungen Gruppen der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen und der an Karzinomerkrankungen verstorbenen Patienten ($\chi^2=10,96622$, p-Wert=0,00093). Berechnet man den p-Wert für die alten Patienten dieser Gruppen ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

3.6 Korrelation der Ausprägung der Koronarsklerose und der Aortensklerose

3.6.1 Gruppe der Herz-Kreislauf-Patienten

3.6.1.1 Weibliche Patienten

Sowohl bei den jungen ($\chi^2=2,55194$, $p=0,11016$, $OR=2,1857$, $KI=0,8309-5,7493$) als auch bei den alten weiblichen Patienten ($\chi^2=3,15276$, $p=0,07580$, $OR=1,7845$, $KI=3,3931$) konnte weder mit dem χ^2 -Test noch mit der Berechnung des Odds Ratio samt 95%-Konfidenzintervall ein signifikanter Unterschied der Ausprägung der Arteriosklerose beim Vergleich der Lokalisation Koronararterien mit der Lokalisation Aorta festgestellt werden.

3.6.1.2 Männliche Patienten

Bei den jungen männlichen Patienten ($\chi^2=0,27156$, $p=0,60229$, $OR=1,1662$, $KI=0,6541-2,0793$) konnte weder mit dem χ^2 -Test noch mit der Berechnung des Odds Ratio samt 95%-Konfidenzintervall ein signifikanter Unterschied der Ausprägung der Arteriosklerose beim Vergleich der Lokalisation Koronararterien mit der Lokalisation Aorta festgestellt werden. Bei den alten männlichen Patienten ($\chi^2=5,85882$, $p=0,01550$, $OR=2,7849$, $KI=1,1895-6,5201$) wurde im χ^2 -Test kein signifikantes Ergebnis erzielt, das Odds Ratio aber sagt aus, dass die Wahrscheinlichkeit der alten männlichen Patienten der Herz-Kreislauf-Gruppe, eine schwere Arteriosklerose der Aorta zu entwickeln 2,7849 mal so hoch ist, wie eine schwere Koronarsklerose zu entwickeln.

3.6.2 Gruppe der Karzinompatienten

3.6.2.1 Weibliche Patienten

Sowohl bei den jungen ($\chi^2=2,05477$, $p=0,15173$, $OR=1,8071$, $KI=0,8021-4,0714$) als auch bei den alten weiblichen Patienten ($\chi^2=0,22424$, $p=0,63583$, $OR=1,2517$, $KI=0,4940-3,1717$) konnte weder mit dem χ^2 -Test noch mit der Berechnung des Odds Ratio samt 95%-Konfidenzintervall ein signifikanter Unterschied der Ausprägung der Arteriosklerose beim Vergleich der Lokalisation Koronararterien mit der Lokalisation Aorta festgestellt werden.

3.6.2.2 Männliche Patienten

Bei den jungen männlichen Patienten der Karzinomgruppe ($\chi^2=0,00259$, $p=0,95941$, $OR=1,0286$, $KI=0,3476-3,0436$) konnte weder mit dem χ^2 -Test noch mit der Berechnung des Odds Ratio samt 95%-Konfidenzintervall ein signifikanter Unterschied der Ausprägung der Arteriosklerose beim Vergleich der Lokalisation Koronararterien mit der Lokalisation Aorta festgestellt werden. Dies gilt auch für die alten männlichen Patienten ($\chi^2=1,86636$, $p=0,17189$, $OR=1,8766$, $KI=0,7565-4,6552$).

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.7.1 Altersabhängigkeit der Arteriosklerose

3.7.1.1 Koronararterien

Altersabhängigkeit der Koronarsklerose					
Weibliche Patienten			Männliche Patienten		
Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf	Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf
+	+	+	+	o	+

‚+‘ signifikanter Zusammenhang ‚o‘ kein signifikanter Zusammenhang

Weibliche Patienten der Herz-Kreislauf-Gruppe, der Karzinomgruppe und der Kontrollgruppe zeigen eine signifikante Zunahme der Arteriosklerose mit steigendem Lebensalter. Männliche Patienten der Herz-Kreislauf-Gruppe und der Karzinomgruppe zeigen eine signifikante Zunahme der Arteriosklerose mit steigendem Lebensalter.

3.7.1.2 Aorta

Altersabhängigkeit der Aortensklerose					
Weibliche Patienten			Männliche Patienten		
Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf	Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf
o	o	+	+	o	+

‚+‘ signifikanter Zusammenhang ‚o‘ kein signifikanter Zusammenhang

Weibliche Patienten der Herz-Kreislauf-Gruppe zeigen eine signifikante Zunahme der Arteriosklerose mit steigendem Lebensalter. Männliche Patienten der Herz-Kreislauf-Gruppe und der Karzinomgruppe zeigen eine signifikante Zunahme der Arteriosklerose mit steigendem Lebensalter.

3.7.2 Abhängigkeit der Arteriosklerose vom Geschlecht

3.7.2.1 Koronararterien

Abhängigkeit der Koronarsklerose vom Geschlecht:					
Junge Patienten (<69)			alte Patienten (>68)		
Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf	Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf
o	o	o	o	o	o

,+' signifikanter Zusammenhang
,o' kein signifikanter Zusammenhang

Die Ausprägung der Koronarsklerose differiert nicht zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

3.7.2.2 Aorta

Abhängigkeit der Aortensklerose vom Geschlecht:					
Junge Patienten (<69)			alte Patienten (>68)		
Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf	Karzinom	Kontrolle	Herz-Kreislauf
+	o	o	o	o	+

,+' signifikanter Zusammenhang
,o' kein signifikanter Zusammenhang

Signifikante Unterschiede ergeben sich in der Gruppe der jungen Karzinompatienten und alten Herz-Kreislauf-Patienten. Die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der jungen Männer 0,2381 mal so hoch wie in der Gruppe der jungen Frauen. Die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der alten Männer der Herz-Kreislauf-Gruppe 2,6216 mal so hoch ist wie in der Gruppe der alten Frauen dieser Gruppe.

3.7.3 Vergleich der Ausprägung der Arteriosklerose der Gruppen Herz-Kreislauf und Karzinom

3.7.3.1 Koronararterien

Vergleich: Herz-Kreislauf vs. Karzinom (Koronarsklerose)

Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
<i>Jung</i>	<i>Alt</i>	<i>Jung</i>	<i>Alt</i>
o	o	+	o

,+' signifikanter Zusammenhang
,o' kein signifikanter Zusammenhang

Signifikante Unterschiede ergeben sich bei Betrachtung der Gruppen männlicher junger Patienten . Die Chance an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der jungen männlichen Karzinom-Patienten 0,2764 mal so hoch wie in der Gruppe der jungen männlichen Herz-Kreislauf-Patienten.

3.7.3.2 Aorta

Vergleich: Herz-Kreislauf vs. Karzinom (Aortensklerose)

Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
<i>Jung</i>	<i>Alt</i>	<i>Jung</i>	<i>Alt</i>
o	o	+	+

,+' signifikanter Zusammenhang
,o' kein signifikanter Zusammenhang

Signifikante Unterschiede erhält man beim Vergleich männlicher junger Patienten. Die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden in der Gruppe der jungen männlichen Karzinom-Patienten 0,2438 mal so hoch ist wie in der Gruppe der jungen männlichen Herz-Kreislauf-Patienten. Signifikante Unterschiede erhält man beim Vergleich männlicher alter Patienten. Die Chance, an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der alten männlichen Karzinom-Patienten 0,3759 mal so hoch wie in der Gruppe der alten männlichen Herz-Kreislauf-Patienten.

3.7.4 Korrelation der Ausprägung der Koronarsklerose und der Aortensklerose

3.7.4.1 Gruppe der Herz-Kreislauf-Patienten

Gruppe der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen Verstorbenen			
Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
<i>Jung</i>	<i>Alt</i>	<i>Jung</i>	<i>Alt</i>
o	o	o	+

,+' signifikanter Zusammenhang
,o' kein signifikanter Zusammenhang

Die Ausprägung der Koronarsklerose und der Arteriosklerose der Aorta differiert nicht bei den weiblichen Patienten der Herz-Kreislauf-Gruppe. Bei den alten männlichen Patienten finden sich signifikante Unterschiede bei der Berechnung von OR und KI. Das Odds Ratio sagt aus, dass die Wahrscheinlichkeit der alten männlichen Patienten der Herz-Kreislauf-Gruppe, eine schwere Aortensklerose zu entwickeln 2,7849 mal so hoch ist, wie eine schwere Koronarsklerose entwickeln.

3.7.4.2 Gruppe der Karzinompatienten

Gruppe der an Karzinom-Erkrankungen Verstorbenen			
Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
<i>Jung</i>	<i>Alt</i>	<i>Jung</i>	<i>Alt</i>
o	o	o	o

,+' signifikanter Zusammenhang
,o' kein signifikanter Zusammenhang

Die Ausprägung der Koronarsklerose und der Arteriosklerose der Aorta differiert nicht bei den weiblichen Patienten der Karzinom-Gruppe. Die Ausprägung der Koronarsklerose und der Aortensklerose differiert nicht bei den männlichen Patienten der Karzinom-Gruppe.

4. Diskussion

Für die Ausbildung einer arteriosklerotischen Gefäßveränderung und die Entwicklung eines Karzinoms existieren gemeinsame Risikofaktoren (vergleiche Einleitung). Werden beide Erkrankungen durch sie gleichermaßen ausgelöst? Oder gibt es bislang unbekannte Faktoren, die bei einem Patientenkollektiv zur Ausbildung einer Arteriosklerose, bei einem anderen Patientenkollektiv aber zur Ausbildung eines Karzinoms führen? Haben Karzinompatienten vergleichsweise weniger Arteriosklerose als nicht-Karzinom-Patienten? Gibt es eine Arteriosklerose-Persönlichkeit und eine Krebs-Persönlichkeit, die trotz vergleichbarer Risikostruktur unterschiedliche Krankheiten entwickeln? Gibt es einen protektiven Effekt entweder des Karzinoms auf die Entwicklung einer Arteriosklerose oder der schweren Arteriosklerose auf die Entwicklung eines Karzinoms? Untersucht wird, ob es in vergleichbaren Gruppen (alterstandardisiert und geschlechtsspezifisch) zu einem Unterschied der Arterioskleroseausprägung zwischen den Gruppen der an einem Karzinom verstorbenen Patienten und der Patienten, die nicht an einem Karzinom verstorben sind, kommt.

4.1 Diskussion des Materials

In die Studie wurden ausschließlich Patienten des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Marburg einbezogen. Dieses Patientengut ermöglicht eine präzise, vollständige und ethisch unbedenkliche Datenerhebung. Retrospektiv ist die Möglichkeit gegeben, alle relevanten Daten des Patienten einzusehen, einschließlich sämtlicher pathologischer Organdiagnosen. Ein solch umfassendes Bild der Krankheitsstrukturen einschließlich aller stummen Nebendiagnosen kann in der ärztlichen Praxis beziehungsweise im Stationsalltag sonst kaum erhalten werden. Auch werden auf diese Weise Verzerrungen, die durch die Arzt-Patienten-Kommunikation entstehen, ausgeschlossen.

4.1.1 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte anonym. Jedem Studienteilnehmer ist eine Identifikationsnummer zugeordnet worden, um jederzeit auf die individuelle Akte zurückgreifen zu können. Die Daten wurden in eine von mir erstellte

Datenbank des Programms Microsoft Access® eingegeben. Sowohl beim Umgang mit den Patientenakten als auch bei der Dateneingabe und dem später durchgeführten Grading wurden alle geltenden Datenschutzrichtlinien zu jeder Zeit beachtet. Mit größtmöglicher Sorgfalt wurden die Daten übertragen. Neben den Auswahlfeldern gab es zu jedem abgefragten Kriterium die Möglichkeit einer Freitexteingabe, um die Daten vollständig erheben zu können. Diese Gegebenheiten und die Tatsache, dass alle Patienten im Alter über 20 Jahren zum Todeszeitpunkt erfasst wurden, garantiert eine große Vollständigkeit und somit Repräsentativität der Daten. Für die Schweregradabschätzungen der Arteriosklerose wurden zwei Personen eingesetzt, die dies verblindet und unabhängig voneinander durchgeführt haben. Hier liegt eine hohe Korrelation der Einschätzungen vor.

4.1.2 Patientenauswahl

Die in die Datenerhebung einbezogenen Patienten sind ausschließlich Patienten der Universitätsklinik Marburg. Es könnte angenommen werden, dass dieses Patientengut einer gewissen Selektion unterliegt und nicht die Allgemeinheit repräsentiert. Da die Todesursachenstatistik der WHO im untersuchten Patientengut gut widergespiegelt wird, kann hier nicht von einer starken Selektion ausgegangen werden. Denkbar wären Ergebnisse, die auf einer sich stark unterscheidenden Altersstruktur der einzelnen Gruppen basieren. So könnten verfälschte Effekte entstehen oder vorhandene Effekte maskiert werden. Diese Fehlerquelle spielt hier eine untergeordnete Rolle, da Median und Mittelwert der Gruppen eine große Vergleichbarkeit dieser nahe legen. Die Patienten wurden retrospektiv erfasst, so können wichtige Faktoren wie Lebensumstände und Gewohnheiten nicht vollständig erfasst werden. Dies wäre zum Beispiel im Hinblick auf wichtige Risikofaktoren wie Rauchen oder Lipidwerte wichtig. Die retrospektive Datenerfassung ist in Hinsicht auf die vollständige Kartierung der Haupt- und Nebendiagnosen von großer Bedeutung. Ein solch vollständiges Bild könnte mit lebenden Patienten in einer beispielsweise prospektiv angelegten Studie nicht erlangt werden. Da diese Daten trotzdem von Bedeutung für den Zusammenhang der

Krankheitsentstehung und der Beziehung beider untersuchten Krankheiten untereinander sind, sollten sie im Rahmen einer kommenden Arbeit untersucht werden.

4.1.3 Kontrollgruppe

Die Anzahl der Patienten der Kontrollgruppe ist im Rahmen der durchgeführten Studie vergleichsweise gering. Wünschenswert wäre eine Kontrollgruppe, die ausschließlich aus Personen besteht, welche durch einen plötzlichen nicht Krankheits-assoziierten Tod verstorben sind, beispielsweise durch Polytraumata. Leider hat die Kontrollgruppe hier nicht die Funktion erfüllen können, den Schweregrad der Arteriosklerose und die Verteilung der Arteriosklerose in der Normalbevölkerung (keine Herz-Kreislauf-Patienten, keine Karzinom-Patienten) widerzuspiegeln. Trotzdem aber war der Einschluss dieser Patienten in die Datenerhebung von großer Bedeutung, um eine vollständige und umfassende Datenerhebung durchführen zu können. In folgenden Arbeiten sollte die Möglichkeit erwogen werden, prospektiv bei einem großen Patientengut beispielsweise durch sonographische oder computertomographische Methoden die Ausprägung der Arteriosklerose im Verlauf und unter Erfassung weiterer Erkrankungen zu untersuchen.

4.2 Diskussion der Methoden

Diese Arbeit dient dem Ziel der Festzstellung eines signifikanten Unterschiedes der Ausprägung der Arteriosklerose zwischen den Gruppen der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorbenen Patienten und den Karzinompatienten. Methodische Mängel liegen sowohl in Form der Retrospektivität der Studie als auch der quantitativ nicht ausreichenden Patientenzahl der Kontrollgruppe vor. Zwar können die Daten in einer besonderen Vollständigkeit erfasst werden, aber das Risiko von Confoundern ist im retrospektiven Studiendesign vergleichsweise hoch, so dass selbst im Fall einer signifikant unterschiedlichen Merkmalsausprägung kein Kausalzusammenhang bewiesen ist (Grimes et al., 2002). Typische Confounder sind beispielsweise der soziale Status, Ernährungs- und Suchtgewohnheiten, unterschiedliche Stressfaktoren sowie frühere

Erkrankungen. Ferner muss berücksichtigt werden, dass zahlreiche gemeinsame Risikofaktoren die Entstehung beider Krankheiten begünstigen (vergleiche Einleitungsteil). Im Rahmen der statistischen Beratung des Institut für Biometrie und medizinische Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg wurde in wiederholten Sitzungen mit Herrn Privatdozent Dr. Müller versucht, methodische Fehler weitestgehend zu vermeiden und eine größtmögliche Sicherheit in Bezug auf die Ergebnisse zu erlangen.

4.2.1 Statistische Tests

4.2.1.1 Kappa-Test nach Cohen

Der Kappa-Test nach Cohen wurde verwendet, um die Korrelation der zwei Beurteilungen der Arterioskleroseschweregrade an verschiedenen Lokalisationen durch zwei Einschätzer hinsichtlich der Korrelation zu vergleichen. Es wurde der ungewichtete Kappa-Test angewendet, bei dem die verschiedenen Ausprägungen 0,1,2,3 und keine Angabe (kA) erfasst wurden. Die Anwendung eines gewichteten Kappa-Tests wäre hinsichtlich der Staffelung der Schweregrade 0,1,2 und 3 gelungener gewesen, hier aber nicht praktikabel, da die Merkmalsausprägung ‚keine Angabe‘ nicht mitgewichtet werden kann aber in die Auswertung einbezogen wurde.

4.2.1.2 χ^2 -Test

Der χ^2 -Test eignet sich dazu, orientierend die Frage nach der Signifikanz eines Unterschiedes in der Ausprägung eines Merkmals in zwei statistisch unabhängigen Gruppen zu erarbeiten. Dieser Test ermöglicht es, eine Aussage zur Nullhypothese zu treffen (‘statistisch abhängig voneinander’, ‘statistisch unabhängig voneinander’), jedoch lässt das Ergebnis keine Beurteilung des Grades des Unterschiedes und somit der Signifikanz zu. Auf die Ergebnisse der χ^2 -Tests wurde die Bonferroni-Adjustierung angewendet. Die Adjustierung ist notwendig, da allein aufgrund der Zufallswahrscheinlichkeit einige der Tests signifikant werden würden. Um die Problematik der Mehrfachtestung zu berücksichtigen wird das Alpha-Niveau entsprechend korrigiert. Nach Bonferroni wird für jeden der Einzeltests nur mit ein Alpha-Niveau von α/n der Tests gerechnet. In diesem

Fall beträgt die Anzahl der durchgeführten χ^2 -Tests 40. Das Signifikanzniveau wird also von $\alpha < 0,05$ auf $\alpha < 0,05/40$ ($\alpha < 0,00125$) angehoben.

4.2.1.3 Bestimmung des Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervalls

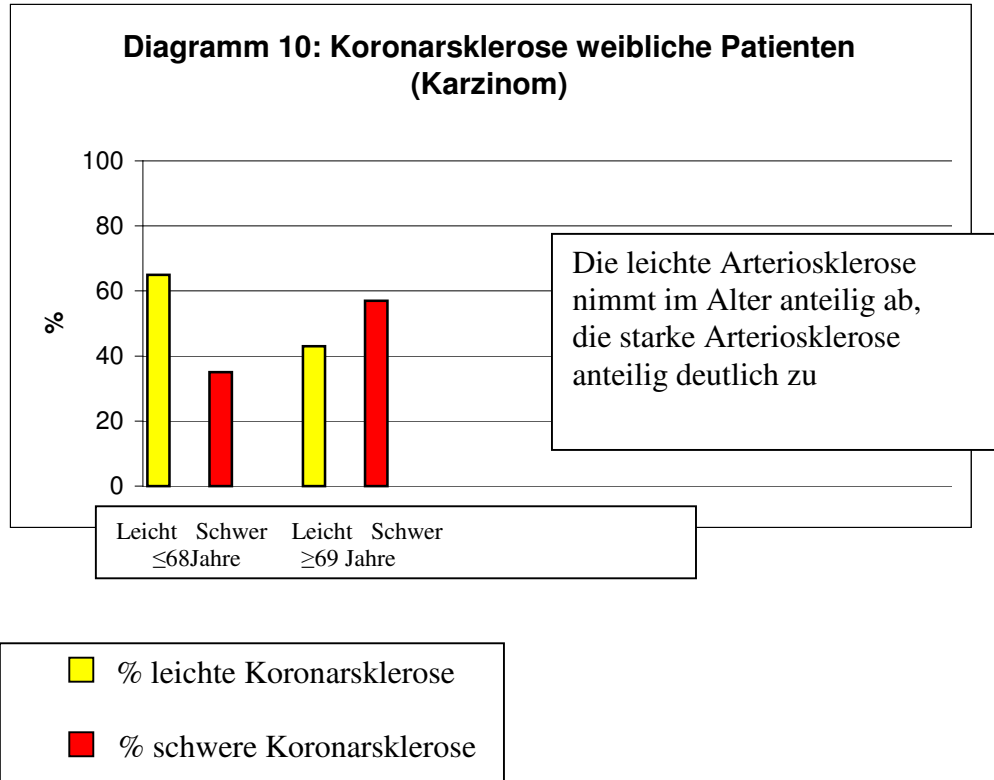
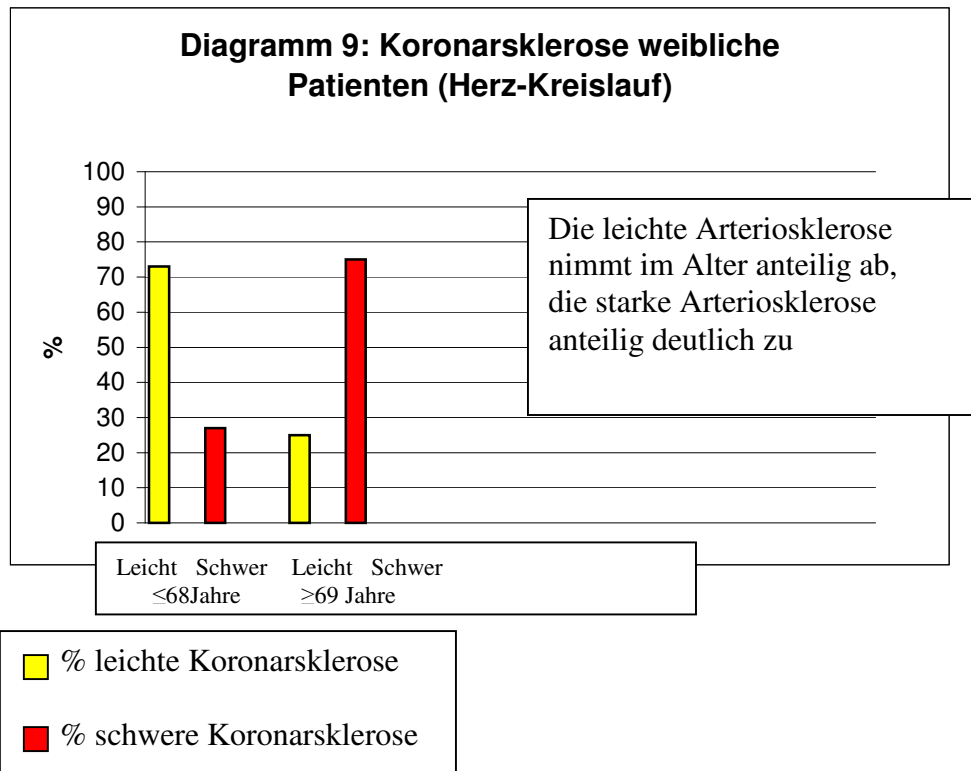
Zusätzlich zum χ^2 -Test wurde für alle Parameter das Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Während der χ^2 -Test nur eine Aussage darüber zulässt, ob ein signifikanter Unterschied vorliegt, kann mit dem Odds Ratio auch eine Aussage über den Grad des Unterschiedes getroffen werden. Der Grund, warum trotzdem der χ^2 -Test durchgeführt wurde, ist, dass er als orientierende Untersuchung dienen kann.

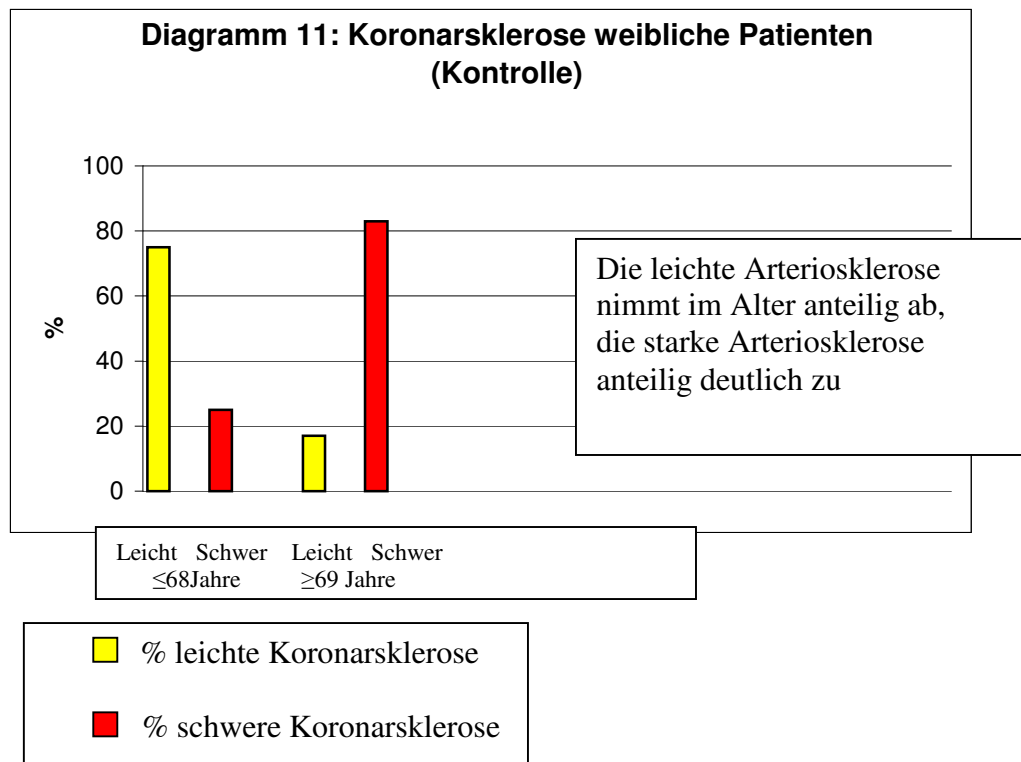
4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die in der Studie erhobenen Daten entsprechen denen der Todesursachenverteilung der Todesursachenstatistik für Deutschland im Jahre 2005. Deshalb können im Rahmen der Studie erhaltene Ergebnisse als repräsentativ für Deutschland gelten.

Die aus vorangegangenen Studien bekannte Altersabhängigkeit der Ausprägung des Arterioskleroseschweregrades konnte hier gezeigt werden.

4.3.1 Beispiel: Koronararterien der weiblichen Patienten:



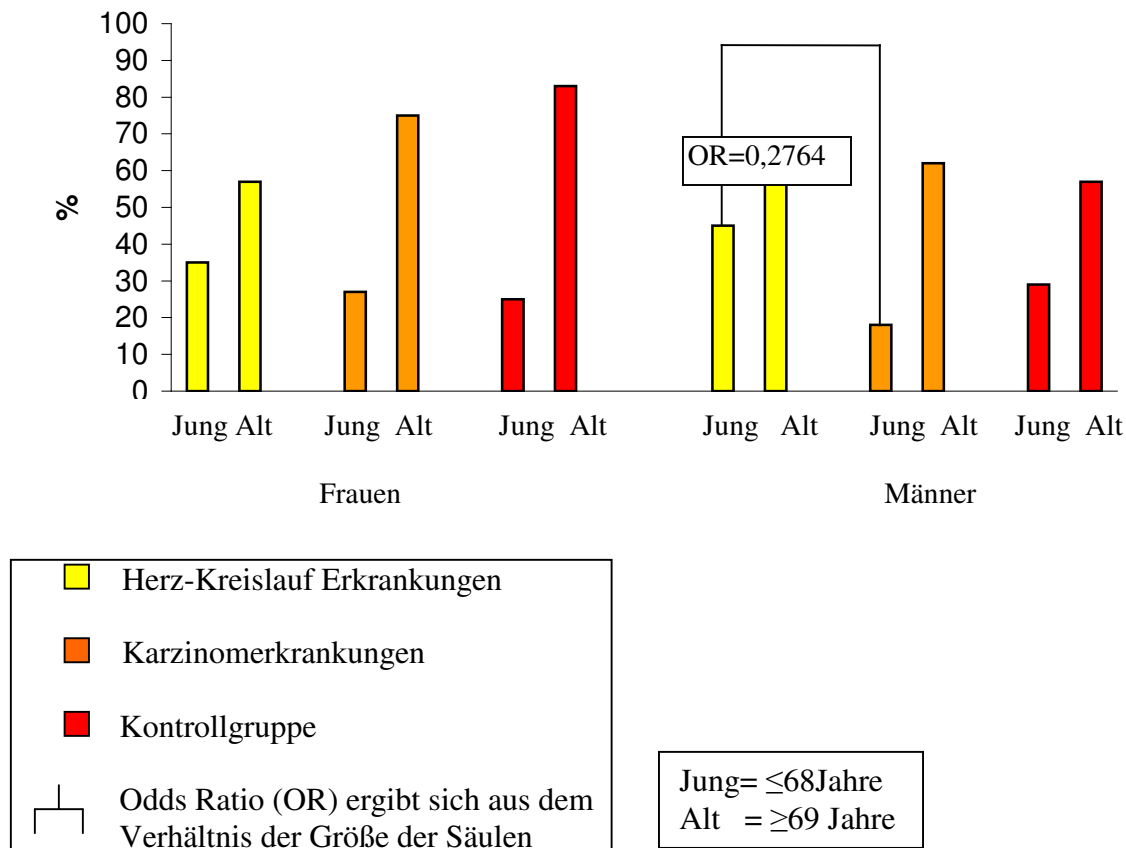


Signifikante Unterschiede ergeben sich bei den weiblichen Patienten in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Patienten (Odds Ratio= 4,7455, 95%-Konfidenzintervall= 2,0444-11,0151), der Karzinomgruppe (Odds Ratio=2,4706, 95%-Konfidenzintervall=1,0279-5,9383) und der Kontrollgruppe (Odds Ratio= 15,0000, 95%-Konfidenzintervall= 1,0306-218,3109).

Das Diagramm zeigt, dass der Anteil der verstorbenen weiblichen Patienten mit leichter Arteriosklerose in der alten Gruppe (≥ 69 Jahre) abnimmt, während der Anteil der verstorbenen Patienten mit schwerer Arteriosklerose in der Gruppe der alten Patienten zunimmt. Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Arteriosklerose um einen vom Alter abhängigen Prozess handelt. Die eigentliche Hypothese jedoch, dass Patienten, die an einer Karzinomkrankung verstorben sind, signifikant weniger Arteriosklerose aufweisen als Patienten der Kontrollgruppe konnte außer in der Gruppe der jungen männlichen Patienten nicht bestätigt werden.

4.3.2 Beispiel: Schwere Arteriosklerose der Koronararterien

Diagramm 12: Schwere Koronarsklerose



Signifikante Unterschiede der Anteile von Patienten mit schwerer Arteriosklerose ergeben sich nur bei männlichen jungen Patienten der Gruppe der Herz-Kreislauf-Verstorbenen verglichen mit der Gruppe der Karzinomerkrankungen (Odds Ratio= 0,2764, 95%-Konfidenzintervall= 0,1159-0,6594). Die Chance an einer schweren Arteriosklerose zu leiden ist in der Gruppe der jungen männlichen Karzinom-Patienten 0,2764 mal so hoch wie in der Gruppe der jungen männlichen Herz-Kreislauf-Patienten. Die Ergebnisse beruhen zu einem Teil auf Werten, die mit einer geringen Gruppengröße bestimmt wurden. Ferner erfolgte eine grobe Schichtung der Patienten. Die Alterseinteilung ist dichotom und die Einteilung der Arterioskleroseschweregrade ist zur Auswertung auf drei Ausprägungsgrade (leicht, schwer, keine Angabe) begrenzt worden. Diese Vergröberung der Daten könnte vorhandene Effekte maskieren. Um die differenzierte Schichtung detaillierter in die Auswertung einzubeziehen, wäre hier auch die Anwendung des Kruskal-Wallis Testes zum nichtparametrischen

Vergleich von mehr als zwei Gruppe möglich gewesen. Dies kann für Folgeprojekte/ Publikationen angeregt werden.

4.3.3 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass der Anteil von Patienten mit schwerer Ausprägung der Arteriosklerose mit zunehmendem Alter ansteigt. Die Daten entsprechen also gängigen epidemiologischen Untersuchungen und sind somit trotz methodischen Mängeln repräsentativ. Die Ausprägung der Arteriosklerose weist zwischen den Geschlechtern außer in den Gruppen der jungen Patienten mit Karzinom beziehungsweise der alten Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (beides nur Arteriosklerose der Aorta) keinen signifikanten Unterschied auf. Zwar konnte nicht gezeigt werden, dass die Ausprägung der Arteriosklerose der Gruppe der Karzinom-Patienten geringer ist als die in der Kontrollgruppe, beziehungsweise, dass die Ausprägung der Arteriosklerose in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Toten stärker ist als die der Kontrollgruppe, es konnte aber verdeutlicht werden, dass bestimmte Patientenanteile der Herz-Kreislauf-Gruppe signifikant mehr Arteriosklerose aufwiesen als die der Karzinomgruppe. Die Arbeitshypothese konnte im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden.

4.3.4 Warum dies Ergebnis?

Die Hypothese, dass viele gemeinsame Risikofaktoren für Arteriosklerose und Karzinome bei einem selektiven Patientengut zur Ausprägung der einen Erkrankung und bei einem anderen Patientengut zur Ausprägung der anderen Erkrankung führen könnte, hat sich im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt. Die vermutete Ursache liegt in den zahlreichen gemeinsamen Risikofaktoren (vergleiche Einleitung), weshalb keine scharfe Trennung beider Erkrankungen möglich ist. Ferner kann davon ausgegangen werden, dass Patienten, die an einem Karzinom erkrankt sind sterben bevor sie eine ausgeprägte Arteriosklerose entwickeln würden. Die Mechanismen, die zur Karzinomenstehung führen, hemmen also nicht die Entwicklung der Arteriosklerose, sondern die Karzinomerkrankung als solche beeinflusst die Lebensqualität und Morbidität dermaßen, dass der Tod durch sie

herbeigeführt wird bevor sich eine signifikante Arteriosklerose manifestieren kann.

4.4 Beschreibung der Konsequenzen, die sich aus den Resultaten ergeben

In Folgeprojekten sollte auf die Problematik des Confounding eingegangen werden. Auch inhaltlich ergeben sich aus dieser Studie Fragestellungen, die im Rahmen weiterer Projekte bearbeitet werden sollten. So sollte zum Beispiel die Rolle der Adipositas beziehungsweise des Typ II Diabetes mellitus sowie des metabolischen Syndroms als Risikofaktor beider Erkrankungen untersucht werden. Ferner wäre eine größere Kontrollgruppe wünschenswert, die im Idealfall aus Patienten bestünde, welche ohne Vorerkrankungen plötzlich verstorben sind- zum Beispiel an Polytraumata oder durch Suizid, um Störfaktoren auch in diesem Bereich zu minimieren.

5. Zusammenfassung

Arteriosklerose und Krebserkrankungen stellen die wesentlichen Todesursachen in den Industriestaaten dar. Es existieren zahlreiche gemeinsame, aber auch unterschiedliche Risikofaktoren. In dieser retrospektiven Studie mit 552 Patienten, die im Alter von >20 Jahren verstorben sind, wird in einer selbst erstellten Microsoft® Access 2000 Datenbank die Ausprägung der Arteriosklerose an verschiedenen Lokalisationen (Aorta, Koronararterien) untersucht. Die Patienten werden in geschlechts- und altersspezifische Gruppen, bzw. in Karzinom- bzw. Herz-Kreislauf-Patienten eingeteilt. Eine Kontrollgruppe wird mit Patienten, die weder an einem Herz-Kreislauf-Leiden noch an einem Karzinom verstorben sind, erstellt. Doppelblind werden die Schweregrade der Ausprägung der Arteriosklerose von zwei unabhängigen Gradern mit hoher Korrelation eingeschätzt. Als Datengrundlage dienen Sektionsberichte aus dem Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg der Jahre 1986 und 1988. Erwartet werden signifikante Unterschiede der Ausprägung der Arteriosklerose beim Vergleich junger und alter Patienten, beim Vergleich von Männern und Frauen, beim Vergleich der Karzinom- mit der Kontrollgruppe, beim Vergleich der Arteriosklerose- mit der Kontrollgruppe und beim Vergleich der Karzinom- mit der Arteriosklerosegruppe. Angewendete statistische Tests sind der Kappa-Test nach Cohen und der χ^2 -Test, auf dessen Ergebnisse die Bonferroni-Adjustierung angewendet wurde, um die Wahrscheinlichkeit von zufälligen Signifikanzen zu verringern. Statistische Beratung und Begleitung des Projektes erfolgte durch Herrn Privatdozent Dr. Müller vom Institut für Biometrie und medizinische Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg. Es konnte gezeigt werden, dass der Anteil von Patienten mit schwerer Ausprägung der Arteriosklerose mit zunehmendem Alter ansteigt. Die Daten entsprechen also gängigen epidemiologischen Untersuchungen und sind somit trotz methodischen Mängeln (Kontrollgruppe, Gruppengröße, Retrospektivität/Confounder) repräsentativ. Die Ausprägung der Arteriosklerose weist zwischen den Geschlechtern außer in den Gruppen der jungen Patienten mit Karzinom beziehungsweise der alten Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (beides nur Aortensklerose) keinen signifikanten Unterschied

auf. Zwar konnte nicht gezeigt werden, dass die Ausprägung der Arteriosklerose der Gruppe der Karzinom-Patienten geringer ist als die in der Kontrollgruppe, beziehungsweise, dass die Ausprägung der Arteriosklerose in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Toten stärker ist als die der Kontrollgruppe, es konnte aber verdeutlicht werden, dass bestimmte Patientenanteile der Herz-Kreislauf-Gruppe signifikant mehr Arteriosklerose aufwiesen als die der Karzinomgruppe. Die Arbeitshypothese konnte im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Die Hypothese, dass viele gemeinsame Risikofaktoren für Arteriosklerose und Karzinome bei einem selektiven Patientengut zur Ausprägung der einen Erkrankung und bei einem anderen Patientengut zur Ausprägung der anderen Erkrankung führen könnte, hat sich im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt. Die vermutete Ursache liegt in den zahlreichen gemeinsamen Risikofaktoren (vergleiche Einleitung), weshalb keine scharfe Trennung beider Erkrankungen möglich ist. Ferner kann davon ausgegangen werden, dass Patienten, die an einem Karzinom erkrankt sind, sterben bevor sie eine ausgeprägte Arteriosklerose entwickeln würden. Die Mechanismen, die zur Karzinomenstehung führen, hemmen also nicht die Entwicklung der Arteriosklerose, sondern die Karzinomerkrankung als solche beeinflusst die Lebensqualität und Morbidität dermaßen, dass der Tod durch sie herbeigeführt wird bevor sich eine signifikante Arteriosklerose manifestieren kann.

6. Literaturverzeichnis

Arrants J: Hyperinsulinemia and cardiovascular risk. Heart and Lung (1994). 23(2):118-22, 123-4

Baquet CR, Commiskey P, Mack K, Meltzer S, Mishra SI: Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. Journal of the National Medical Association (2005). 97(11):1471-8

Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U: Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. Auflage (2008). Hrsg. von Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.. Berlin: 9-17

Böcker W, Denk H, Heitz U: Pathologie. Urban und Fischer Verlag. 3. Auflage (2004), München: 5-9, 32-36, 174-183, 208-212

Bortz J, Lienert GA: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Springer Verlag. 2. Auflage (2003), Berlin, Heidelberg, New York: 86-91, 285-299

Classen M, Diehl V, Kochsieck K: Innere Medizin. Urban & Fischer Verlag. 5. Auflage (2004). Hrsg. W.E. Berdel. München, Wien, Baltimore: 383-4012, 575-592, 601, 623-660, 1415-1420

Crowley VEF et al: Obesity therapy: Altering the energy intake and expenditure balance sheet. Nature Reviews Drug Discovery (2002). 1:276

Dietel M, Suttrop N, Zeitz M: Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag GmbH. 16. Auflage (2005). Berlin: 28, 451, 468-471, 2330, 2331

Elwing JE, Gao, F, Davidson NO, Early DS: Type 2 Diabetes Mellitus: The Impact on colorectal Adenoma Risk in Women. Gastroenterology (2006). 101:1866-1871

Fearon KC, Moses AG: Cancer Cachexia. International Journal of Cardiology (2002). 85(1):73-81

Framingham Studie (<http://www.framinghamheartstudy.org/>)

Fuster V, Ross R, Topol EJ: Atherosclerosis and coronary artery disease. Lippincott-Raven Publishers (1996). Philadelphia, New York: 1-21, 25-41, 129-149, 387-399, 401-420, 421-460, 463-474, 511-537, 539-555, 585-594, 701-714, 1433-1450

Girndt J: Herz- und Kreislaufkrankheiten durch Arteriosklerose. Ursachen, Erscheinungsformen und Behandlungsmöglichkeiten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (1994). Stuttgart: 13-19, 20, 104-109

Grimes DA, Schulz KF: Cohort studies: marching towards outcomes. Lancet (2002). 359: 341-5

Gross R, Schölmerich P, Gerok W: Die Innere Medizin. Schattauer Verlag. 9. Auflage (1996). Hrsg. von Gross R, Schölmerich P, Gerok W. Stuttgart, New York: 13-19, 28, 205-229, 323-324, 367-368

Herold G: Innere Medizin. Verlag des Autors (2005). Köln: 198-210, 604-615, 681-690

Hildebrandt, H: Pschyrembels Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica. De Gruyter Verlag. 258. Auflage (1998). Berlin: 1998: 121-122

Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W et al: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag. 4. Auflage (1992). Hrsg. von Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W. Stuttgart, New York: 1.394, 1.50, 2.2, 2.7-2.9, 16.4

Isselbacher KJ, Schmailzl KJG: Harrisons Innere Medizin. Blackwell Wissenschafts-Verlag. Deutsche Ausgabe der 13. Auflage (1995). Hrsg. von Kurt JG, Schmailzl KJG. Berlin, Wien, u.a.: Band 1, 528-536, 1124-1129, 1269, 1297-1326, 2851

Khan FA, Shukla AN, Joshi SC: Anaemia and cancer treatment: a conceptual change. Singapore Medical Journal (2008). 49(10):759-64

Leonhardt H: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Georg Thieme Verlag. 8. Auflage (1990). Stuttgart, New York: 220-226

Miserez AR, Braun JR: Anwendung genetischer Prinzipien zur Ursachenabklärung der Atherosklerose. Therapeutische Umschau (1995). 52(12): 835-843

Nothdurfter, C: The diagnosis is cancer--and then depression?. MMW Fortschritte der Medizin (2007). 149(16):27-30

Oberholzer, MJ: Pathologie verstehen: molekulare Grundlagen der allgemeinen Pathologie. Thieme Verlag (2001). Stuttgart, New York: 245-270

Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature (1993). 362: 801-809

Schunkert H, Hense HW: Molekulare Genetik kardiovaskulärer Erkrankungen. Deutsche medizinische Wochenschrift (1995). 120: 533- 539

Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE: Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. American Journal of Epidemiology (2007). 166(8):932-40

Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, Thun M: C.A.: Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. A Cancer Journal for Clinicians (2006). 56(3):168-83

Sontheimer DL: Peripheral vascular disease: diagnosis and treatment. American Family Physician (2006). 73(11):1971-6

Stobbe H, Baumann G: Innere Medizin, Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten. Ullstein Mosby Verlag. 7. Auflage (1996). Hrsg. von Stobbe H, Baumann G. Berlin, Wiesbaden: 265-269, 298-301, 557

Werner, J: Biomathematik und Medizinische Statistik. Urban und Schwarzenberg Verlag. 2. Auflage (1992). München, Berlin, Baltimore: 13-30, 61-64, 94-95, 224-228, 249-259

WHO: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf

Wilson, PW: Evidence of systemic inflammation and estimation of coronary artery disease risk: a population perspective. American Journal of Medicine (2008). 121:15-20

Bilder:

[http://www.who.int/infobase/graphimages/2005Deaths_-448950270
ESM_Large.png](http://www.who.int/infobase/graphimages/2005Deaths_-448950270_ESM_Large.png)

[http://www.who.int/infobase/graphimages/2005MalInc_-
448950270_Small.png](http://www.who.int/infobase/graphimages/2005MalInc_-448950270_Small.png)

[http://www.who.int/infobase/graphimages/2005FemInc_-
448950270_Small.png](http://www.who.int/infobase/graphimages/2005FemInc_-448950270_Small.png)

7. Anhang

7.1 Sektionsbericht



Justus-Liebig-Universität
Gießen

Kopie

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG GMBH**



Philipps-Universität
Marburg

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Institut für Pathologie, 35033 Marburg

Institut für Pathologie
Direktor: Prof. Dr. Roland Moll
Standort Marburg
Telefon: 06421 / 2862270 Fax: 06421 / 2865640

[REDACTED]

ENDGÜLTIGE PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE OBDUKTIONSDIAGNOSE

Sektions-Nr.: 2007.080

Lfd.-Nr.: 2007.315

NAME, Vorname: [REDACTED]

Alter: [REDACTED]

Geburtsdatum: 07.08.1944

Geschlecht: männlich

Klinische Diagnose: Plattenepithelkarzinom der Lunge mit Leber-, Nebennieren- und Wirbelmetastasen, KHK-Dreigeißerkrankung, idiopathische Lungenfibrose

Todestag: 07.05.2007

Uhrzeit: 00:55 Uhr

Obduziert am: 08.05.2007

Obduzent: Herr Divo, Frau Dr. Westhoff

I. PATHOGENETISCHE OBDUKTIONSDIAGNOSE:

1. Grundleiden:

1.1 Metastasiertes Bronchialkarzinom: Histologisch gesichertes gering differenziertes im Durchmesser bis 8cm großes Plattenepithelkarzinom des linken Lungenoberlappens mit indurierter grauweißer z.T. zentral nekrotisch zerfallenden Tumorgewebe mit Infiltration der Pleura, minimale Entfernung vom Lungenhilus 1,5cm. Histologisch gesicherte Tumorabsiedlungen in beiden Lungenflügeln. Lymphogene Metastasen in multiplen bis auf 4cm vergrößerten hilären, mediastinalen und Halslymphknoten beidseits. Mesenteriale Lymphknotenmetastase des Jejunums. Hämatogene Metastasen: Multiple bis 3cm große Metastasen in der Leber und in beiden Nieren. 4cm große Metastase der linken Nebenniere. 2,5cm große Metastase in der Wand des Jejunums. 0,5cm große Metastase in der Wand des Magenfundus. Multiple bis 2,5cm große ossäre Metastasen in der Brust- und Lendenwirbelsäule, im linken Femur sowie in mehreren Rippen links. UICC: Gering differenziertes Plattenepithelkarzinom des linken Lungenoberlappens G3, pT4 pN3 pM1.

1.2 Arteriosklerose – Koronararteriosklerose – Biventrikuläre exzentrische Herzhypertrophie: Mäßige Arteriosklerose aller größeren Körperarterien betont infrarenal. Zerebraler Arteriosklerose (vergl. Neuropathologischen Sektionsbericht S.Nr. 80/07). Milde Koronararteriosklerose vom ektatischen Typ aller drei koronaren Hauptäste ohne nennenswerte Lumenstenosierungen. Zwei regelrecht angelegte frei passierbare aortokoronarvenöse Bypassgefäße auf die RCA und LCX, jeweils mit gehörig durchgängigem Neoostium und Anschluss an ein zartes genuines Gefäßlumen. Geringe biventrikuläre exzentrische

Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH

Sitz der Gesellschaft: Gießen
Amtsgericht Gießen HRB 6384

<http://www.uniklinikum-giessen.de>
<http://www.med.uni-marburg.de>

Geschäftsführung

Gerold Meder (Vors.)
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)
Manfred Wiedl

Dr. Peter Mein
Dr. Hans Jürgen Hackenberg (stv.)
Prof. Dr. Martin L. Hansis (stv.)

Aufsichtsratsvorsitzender

Wolfgang Pföhler

Herzhypertrophie (Herzgewicht: 440g, Kammerwanddicke rechts: 4mm, links: 13mm) mit leichter Dilatation der Ventrikel und Atrien.

1.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung – Rechtsherzbelastung: Ektatisches von leicht geröteter Schleimhaut ausgekleidetes längs- und querverfaltetes Bronchialsystem. Apikal betontes Lungenemphysem beidseits. Milde Pulmonalarteriosklerose und -ektasie. **Rechtsherzbelastung:** Leichte Dilatation von Ventrikel und Atrium. Kammerwanddicke rechts: 4mm.

2. Letale Komplikation und Todesursache:

Ausgedehntes Tumorleiden – Lymphozytäre Myokarditis: **Tumorkachexie** mit Schwund des subkutanen sowie des Bichat'schen und retrobulbären Fettgewebekörpers. Histologisch gesicherte **lymphozytäre Myokarditis**.

3. Weitere Befunde:

Geringe noduläre Prostatahyperplasie. Cholezystolithiasis. 4,5cm großes Samenstranglipom links.

4. Epikrise:

Bei dem 62 Jahre alt gewordenen Patienten bestand nach klinischen Angaben ein Plattenepithelkarzinom der Lunge mit Leber-, Nebennieren- und Wirbelmetastasen sowie eine KHK 3-Gefäß-Erkrankung und eine idiopathische Lungenfibrose. Bei der Obduktion fand sich als Grundleiden ein metastasiertes Bronchialkarzinom des linken Lungenoberlappens. Histologisch handelte es sich um ein gering differenziertes Plattenepithelkarzinom G3. Sowohl im selben Lungenlappen als auch in weiteren Lungenlappen fanden sich ferner Metastasen des Bronchialkarzinoms, zudem sah man eine ausgeprägte Lymphangiosis carcinomatosa. Des weiteren ließ sich beidseits eine Pleurakarzinose nachweisen. Lymphogene Metastasen fanden sich im gesamten Mediastinum sowie in den Halslymphknoten mit multiplen bis 4cm großen Lymphknotenkonglomeraten. Zudem ließen sich mesenteriale Lymphknotenmetastasen des Jejunums nachweisen. Hämatogene Metastasen kamen in der Leber, in beiden Nieren, in der linken Nebenniere, in der Wand des Jejunums, in der Wand des Magenfundus sowie ossär in der Brust- und Lendenwirbelsäule und im linken Femur sowie in mehreren Rippen links zur Darstellung. Als weiteres Grundleiden bestand eine Arteriosklerose und Zerebralarteriosklerose sowie eine milde Koronararteriosklerose. Am Herzen zeigten sich zwei regelrecht angelegte frei passierbare aortokoronarvenöse Bypassgefäße auf die RCA und LCX. Ferner ließ sich eine geringe biventrikuläre exzentrische Herzhypertrophie nachweisen. Als weiteres Grundleiden ließ sich eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung mit konsekutiver Rechtsherzbelastung nachweisen. Als letale Komplikation bestand bei dem Patienten ein ausgedehntes Tumorleiden mit Tumorkachexie sowie eine histologisch gesicherte lymphozytäre Myokarditis. Nebenbefundlich fanden sich eine geringe noduläre Prostatahyperplasie sowie eine Cholezystolithiasis.

UICC: Gering differenziertes Plattenepithelkarzinom des linken Lungenoberlappens G3, pT4 pN3 pM1.

II. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE ORGANDIAGNOSE:

1. Herz-Kreislaufsystem: Herz: Gewicht: 440g. Klappenumfang: M: 12cm, A: 8cm, T: 12,5cm, P: 8,5cm. Kammerwanddicke re: 4mm, li: 13mm. Koronararterien: Regelrechter Abgang aller drei koronaren Hauptäste. Fokale gelbliche subintimale Herde. Keine nennenswerte Lumenstenosierung, frei passierbare Koronarien. Regelrecht angelegte aortokoronarvenöse Bypässe mit frei passierbaren Neostien auf die RCA und LCA, jeweils mit Anschluss an ein zartes genuines Gefäßlumen. Die Bypässe frei durchgängig, keine Lumenstenosierungen. Herzkammern: Milde Ektasie der Atrien, geringe Dilatation der Kammern. Sehnenfäden: Zart. Herzklappen: Geringe Verkalkungen im Bereich des Ansatzrings der Aortenklappe, sonst unauffällig. Herzohren: Frei. Myokard: Braunrot, fest, ohne größere Flecken und Streifen. Endokard: Glatt spiegelnd, feucht. Foramen ovale: Geschlossen. Peri- und Epikard: Verwachsene Perikardblätter bei Z.n. ACVB-OP. Kein Erguss.

Gefäße: Arterien: Multiple gelbliche subintimale Herde in der gesamten Aorta, in der Aorta abdominalis zudem mehrere bis 3cm große, derbe, kalkharte Herde, teilweise auch erhabene und fokal exulzerierte Plaquebildungen. Keine deutlichen Lumenstenosierungen. Venen: Glatte, graubraune Intima, keine Thromben einliegend.

2. Respirationstrakt: Obere Luftwege: Nasen- und Nasennebenhöhlen: Nicht seziiert. Kehlkopf, Trachea: Glatte, grauweiße Schleimhaut, kein fremder Inhalt einliegend. Lunge: Im linken Lungenoberlappen eine bis 8cm große Herdbildung mit zentral erweichtem, graugelblichen Gewebe, in der Umgebung reichlich induriertes, grauweißes Gewebe. Die beschriebenen Herde von zentral und endobronchial lumenstenosierend bis in die Pleura infiltrierend wachsend. Ansonsten dorsal stärker gerötete Lungenflügel

mit regelrechter Lappung. Dunkelrotbraunes leicht induriertes Lungenparenchym auf der Schnittfläche sowie reichlich klare Flüssigkeit ablaufend. Bronchien: Ektatisches von leicht geröteter Schleimhaut ausgekleidetes, längs- und quergestricheltes Bronchialsystem. Pulmonalarterien: Gering erweitert, mit mehreren gelblichen Wandinlagerungen, keine Thrombemboli einliegend. Pleura und Mediastinum: Mediastinum mittelständig, nicht verbreitert. Pleura: Infiltration beider Pleurablätter im Bereich der apikalen linken Lunge durch grauweißes induriertes Gewebe. Links 200ml, rechts 100ml klare, links auch leicht getrübbte und hämorrhagisch tingierte Flüssigkeit im Pleuraraum. Schwarze netzartige Zeichnung der Pleura visceralis beidseits.

3. Verdauungstrakt: Oberer Verdauungstrakt: Lippen: Blassbläulich. Zunge: Regelrecht mit fokalen, weißlichen, abwischbaren Belägen. Zähne: Lückefüllend. Pharynx, Tonsillen: Regelrechte, graurosa Pharyngealschleimhaut, kein fremder Inhalt einliegend. Ösophagus: Leer, mittelweit, gehörige, grauweiße Schleimhautauskleidung. Magen: Regelrecht weites, sackförmiges Organ mit intaktem verstrichenem, graugrünlichen Schleimhautrelief. Im Magenfundus ein 0,5cm großer Schleimhautdefekt mit einer kleinen, grauweißen Auflagerung. Dünn- und Dickdarm: Durchgängig, mittelweit, mit blassbräunlicher bis teils grünlicher Duodenalschleimhaut und blassgrauer, streckenweise mäßig geröteter Schleimhaut im übrigen Dünn- und Dickdarm. Dünnbreiiger Dünndarm- und dickbreiiger, grünbrauner Dickdarminhalt sowie geformter Kot im Rektum. In der Wand des Jejunums eine oberflächlich ulzerierte, im Durchmesser 2,5cm große, grauweiße indurierte Herdbildung. Papilla Vateri regelrecht sondendurchgängig. Appendix: Regelrecht am unteren Zökalpol gelegen. Peritoneum und Retroperitoneum: Glatt, spiegelnd, feucht. Kein nennenswerter Aszites.

Leber: Gewicht: 1480g. Subkapsulär in beiden Leberlappen multiple bis 3cm große, grauweiße, indurierte Herdbildungen. Ansonsten glatte, glänzende Oberfläche. Feste Konsistenz. Rotbraune Schnittfläche mit sichtbarer Läppchenzeichnung und lokal leicht ausgeweiteten und länglich ausgezogenen Zentralvenen. Intrahepatische Gallenwege frei. Gallenblase und Gallenwege: Gallenblase dünnwandig, längsoval, von dunkelgrüner, zähflüssiger Galle gefüllt, mit einem im Durchmesser 0,8cm großen, gelbgrünen Konkrement einliegend. Frei durchgängige extrahepatische Gallenwege. Ductus choledochus regelrecht. Pankreas: Graurot, derb, deutliche Läppchenzeichnung. Hauptausführungsgang glatt, grauweiß, regelrecht weit, keine Konkreme einliegend.

4. Lymphatisches und hämopoetisches System: Milz: Gewicht: 130g. Glatt glänzende, rötlich durchscheinende Kapsel. Zerfließliches dunkelrotes Parenchym. Lymphknoten: Hilär, mediastinal, mesenterial sowie in den Halsgefäßen multiple bis auf 4cm vergrößerte Lymphknoten mit indurierter, graugelber, lokal zentral erweichter Schnittfläche. Teils unregelmäßig verbackene mediastinale Lymphknoten. Die übrigen Lymphknoten nicht tastbar vergrößert, prall-elastisch. Knochenmark: Braunrot, mit multiplen grauweißen, teils erweichten Herdbildungen in der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie im Knochenmark des linken Femurs und in mehreren Rippen linksseitig.

5. Urogenitaltrakt: Nieren: Gewicht (zus.): 320g. Regelrechte Form und Lage. Faserkapsel leicht abziehbar. Oberfläche hellrot. Subkapsulär in beiden Nieren multiple bis 3cm große, graugelbe, indurierte Herdbildungen. Scharfe, leicht hyperämische Rinden-Mark-Grenze, abgeblasste, regelrecht geformte Markkegel. Ableitende Harnwege und Harnblase: Regelrecht weit, zarte, grauweiße Schleimhaut, keine Konkreme, frei sondierbare Harnleiterostien. Harnblase: Regelrechte grauweiße Schleimhaut. Genitale: Prostata: Knotenförmig vergrößertes Organ. Samenbläschen regelrecht. Samenstrang links: Bis auf 4,5cm verbreitetes gelblich lobuliertes, zart bekapseltes Gewebe anhängend. Hoden: Pflaumengroß, Schnittfläche gelblich-braun. Hodenkanälchen leicht ausspinnbar. Regelrechte Nebenhoden. Inspektorisch unauffälliges äußeres Genitale.

6. Endokrinium: Hypophyse: Nicht seziiert. Schilddrüse: Beidseits regelrecht große, dunkelbraune Seitenlappen ohne Knotenbildungen, zarte Faserkapsel. Auf der Schnittfläche feinkörnig glänzendes, bräunliches Parenchym. Nebenschilddrüsen: Nicht seziiert. Nebennieren: Regelrechte Schichtung mit äußerer hellgelber Rinde und innerem bräunlichen Mark auf der rechten Seite, links nur noch lokal erhaltenes, gelbbraunes Nebennierengewebe sowie unscharf infiltrierend wachsendes grauweißes, induriertes Gewebe.

7. Bewegungsapparat (Knochen, Gelenke Muskulatur): Knochen: Regelrechte Gliederung in Kompakta und Spongiosa. Wirbelkörper regelrecht geformt, mit multiplen Herdbildungen in der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie im Femur links und in mehreren Rippen links. Gelenke: Orientierend regelrechte Gestalt und Beweglichkeit. Muskulatur: Braunrot, regelrecht symmetrisch.

8. Haut und Mamma: Haut: Blassrosa, intakt. Totenflecken unter Aussparung der Aufliegeflächen nicht wegdrückbar. Auf der Bauchdecke sowie auf beiden Handrücken bläulich-livide Hämatome wie bei Z.n. Punktion. Auf dem Rücken zwei frische mit Pflaster versorgte, jeweils 2,5x2cm große, frische, oberflächliche

Hautdefekte mit rötlichen Erosionen. Über dem linken Knie bis an den linken Knöchel reichend eine 50cm lange, alte reizlose Narbe. Über dem Sternum eine 22cm lange alte, reizlose Narbe. Mammæ: Beidseits unauffällig.

9. Schädel, Gehirn und peripheres Nervensystem: Gehirn: Gewicht: 1490g. Groß- und Kleinhirn: Altersentsprechend geformtes und gyriertes Erwachsenengehirn. Hirngefäße: Regelrecht angelegter basaler Gefäßkranz. Meningen: Grauweiß, unauffällig. Knöcherner Schädel: Regelrecht gestaltet, keine Defekte, keine tastbaren Instabilitäten.

10. Allgemeine Befunde: Körpergröße: 174cm. Körpergewicht: 71kg.

III. HISTOLOGISCHE ORGANDIAGNOSE:

Herz: Geringe Herzmuskelfaserhypertrophie. Interstitielle Fibrose. Kleine Narbe in der linken Vorderwand. Lymphozytäre Myokarditis. **Lunge:** Gering differenziertes Plattenepithelkarzinom des linken Lungenoberlappens G3. Tumornekrosen. Lymphangiosis carcinomatosa. Chronisch-karnifizierte Pneumonie. Subpleural betontes Emphysem. Chronische Bronchitis. Blutstauung. Intraalveoläres Ödem. Terminale Aspiration. Pulmonalarteriensklerose. Pleurakarzinose. **Leber:** Chronische Blutstauung. Metastasen des Bronchialkarzinoms. **Niere:** Beidseits Metastasen des Bronchialkarzinoms. Geringe Nephrosklerose. **Milz:** Pulpalockerung. Akute Blutstauung. **Lymphknoten:** Ausgedehnte Metastasen im gesamten Mediastinum sowie in den Halslymphknoten mit Infiltration des perinodalen Fettgewebes. **Prostata:** Geringe myoglanduläre Hyperplasie, ansonsten altersentsprechend. **Pankreas:** Autolyse. **Samenstrang:** Lipom. **Hoden:** Altersentsprechend. **Nebenniere:** Altersentsprechende rechte Nebenniere. Metastasen des Bronchialkarzinoms in der linken Nebennierenrinde. **Magen:** Magenwandmetastase des Bronchialkarzinoms. **Jejunum:** Dünndarmwandmetastase des Bronchialkarzinoms. **Schilddrüse:** Altersentsprechend. **Wirbelkörper, Femur:** Ossäre Metastasen des Bronchialkarzinoms.

Prof. Dr. R. Moll
(Direktor)

Dr. Annette Ramaswamy
(Oberärztin)

Markus Divo
(Assistenzarzt)

Dr. Christina Westhoff
(Assistenzärztin)

Marburg, den 15.06.2007/ju.
Obduktions-Nr.: 2007.080

Zur Beachtung: Diese Obduktionsdiagnose ist nur zur persönlichen Orientierung des behandelnden Arztes bestimmt. Eine Verwendung für Gutachten oder Veröffentlichungen bedarf der Genehmigung des Direktors des Instituts für Pathologie.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Phillips Universität Marburg waren die Damen/Herren:

Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Beyer, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Dautl, Gemsa, Gerdes, Görg, Gotzen, Gudermann, Happel, Heeg, Hertl, Hofmann, Kern, Klenk, Klingmüller, Klose, Koolman, Krause, Kroll, Kuhlmann, Kuni, Lill, Liß, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Radsak, Remschmidt, Renz, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schnabel, Seitz, Sommer, Steiniger, Stief, Stiletto, Siller, Suske, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mich in der Zeit meiner Dissertation unterstützt haben:

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Barth für die Überlassung des interessanten Themas und die hervorragende Betreuung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit sowie den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Philipps-Universität Marburg.

Meinem Mann Joshua Arnold danke ich besonders für seine Geduld, für seine Unterstützung und für die Kraft die er mir gibt, welche mich in stressigen Zeiten immer wieder aufgebaut.

Bei meinen Eltern Elisabeth und Thomas Schwarzenhölzer möchte ich mich bedanken, dass sie mir das Studium ermöglicht haben und für das stete Vertrauen, dass sie mir entgegenbringen.

Lebenslauf (für die Vervielfältigung entfernt)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel ‚Retrospektive Studie: Beziehung zwischen vaskulären und neoplastischen Erkrankungen im Obduktionsgut‘ im Institut für Pathologie unter Leitung von Professor Barth mit Unterstützung durch Herrn Dr. Jäkel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, 17.07.2009